Neurologi I SVERIGE
nr 4-2023



TBE drabbar olika delar av hjärnan – och olika celltyper

Klinisk Neurofysiologi lyckades arbeta undan köerna

Zebrafiskmodeller för att hitta nya sätt att behandla Sanfilippos sjukdom



AI & mänsklig hjärna

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR



NR2307032414, 07/2023

Sunda val: Sandoz

Så att biologisk medicinering når fler.

Sandoz är en global ledare inom biosimilarer. Vi är en stolt och flitig förkämpe för tillgänglig och förmånlig läkemedelsvård. Ännu behövs det mer samarbete och samförståelse för att nå biosimilarernas fulla sparpotential. Nu är den rätta tiden att göra sunda val.

I dagsläget är det stora regionala skillnader i användningen av biosimilarer. Hur bra är din region på att utnyttja denna sparpotential?

Se här: www.biosimilaren.se

Sandoz A/S, www.sandoz.se, info.sverige@sandoz.com

SANDOZ



Ännu ett år går mot sitt slut

I skrivande stund är marken täckt av snö här i södra Skåne. Det var några år sedan senast det var så vitt; alla barn är överlyckliga när de kan få användning av sina pulkor. Här gäller det att ta chansen, för underbart är kort!

Jag har nu gjort den sista genomläsningen av detta nummer av Neurologi i Sverige innan allt sänds till tryckeriet (därefter gör vi ytterligare en koll, innan tryckmaskinerna går igång). Det är alltid lika spännande sedan att få den fysiska papperstidningen i brevlådan.

I denna utgåva finns som vanligt en bred blandning från neurologins fascinerande värld. Jag vill framför allt tipsa om artikeln om artificiell intelligens och likheter och skillnader mot den mänskliga hjärnan, skriven av Magnus Johnsson, universitetslektor och docent i data-vetenskap vid Malmö universitet.

Du kan också läsa om forskning som bedrivs vid Umeå universitet kring TBE-virus, vilket på sikt kan ligga till grund för utveckling av behandling och vaccinationer mot andra flavi-virusinfektioner.

I detta nummer finns också rapporter från kongresser & möten i Milano (av Magnhild Sandberg), Montreal (av Per M Roos), Lund (av Johan Lökk) och Köpenhamn (av Örjan Skogar). Perfekt för dig som inte hade möjlighet att delta.

Vi på redaktionen vill även passa på att önska alla läsare en riktigt God Jul och Gott Nytt År!

Ingela Haraldsson
Chefredaktör





Omslagsfoto:
GETTY IMAGES

redaktionsråd



Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



Eva Kumlien
Överläkare, Docent
Institutionen för neurovetenskap
Akademiska Sjukhuset,
Uppsala



Johan Lökk
Överläkare, Professor
Geriatriska Kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge/Karolinska Institutet



Richard Levi
Överläkare, Adjungerad professor
Neurorehabilitering,
Rehabiliteringsmedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset Linköping



Johan Zelano
Överläkare och professor,
Neurosjukvården, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

Ansvarig utgivare & vd:	Rikard Ekberg
Chefredaktör:	Ingela Haraldsson
Layout:	Ersta Sthlm Media AB
Tryck/Repro:	Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga:	Artic Silk 115 g
Papper omslag:	Artic Silk 200 g.
Foto (när inget annat anges):	Getty Images
Annonspolicy:	Förutom begärda placeringar placeras annonserna slumpvis.
Adress:	c/o Convendum Gävlegatan 16 (Box 6019) Telefon 08-648 49 00
e-mail:	nis@pharma-industry.se
Hemsida:	www.neurologiisverige.se

Neurologi i Sverige kommer ut med fyra nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB som är helägt av Add Health Media AB.
Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor.
Citera oss gärna, men ange källan – Neurologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN2000-8538 © Pharma Industry Publishing AB 2011

För prenumerationsärenden, kontakta:
redaktionen@pharma-industry.se.

Neurologi i Sverige
är TS-kontrollerad
Upplaga 5.800 exemplar

vyepti® (eptinezumab) 100 mg/ml

Över 100 000 vialer VYEPTI® (eptinezumab) har administrerats till patienter över hela världen[1]



Tack för förtroendet!
Vilken stad blir nästa?

Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

Referens: 1. Lundbeck, Data on file, Aug 2023.

VYEPTI® (eptinezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CD05. Koncentrat till infusionsvätska, lösning, 100 mg. **Indikation:** VYEPTI är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** 100 mg, administrerat genom intravenös infusion var 12:e vecka. **Varningar och försiktighet:** Allvarliga överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktiska reaktioner, har rapporterats och kan utvecklas inom några minuter efter infusionen och då ska administreringen av VYEPTI avbrytas och lämplig behandling sättas in. **Graviditet:** Det finns begränsad mängd data från användning av eptinezumab hos gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av VYEPTI under graviditet. **Subvention:** Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän. För ytterligare information och priser, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé från november 2022. H. Lundbeck AB, 040-699 82 00, www.lundbeck.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SE-VYEP-0073.04.09.2023

Lundbeck H. Lundbeck AB, 040-699 82 00, www.lundbeck.se

innehåll



TBE
TBE drabbar olika delar av hjärnan – och olika celltyper 14
Emma Nilsson & Anna Överby Wernstedt

Digitalisering
Artificiell intelligens och mänsklig hjärna 24
Magnus Johnsson

Kliniken i fokus
Klinisk Neurofysiologi lyckades arbeta undan köerna 32
Marie Skoglund & Lina Haskel

Grundforskning
Zebrafiskmodeller för att hitta nya sätt att behandla Sanfilippos sjukdom 48
Lena Kjellén & Anders Dagälv

Referat
The International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders MDS 18
Örjan Skogar

World Congress of Neurology Montreal 15–19 oktober 28
Per M Roos

ECTRIMS 2023 Milano 11–13 oktober 42
Magnhild Sandberg

Unmet needs in Parkinson's disease and Atypical Parkinsonism: Knowing the Unknown Lund 1–2 september 58
Johan Lökk

Neuroonkologi
AAV-LIGHT skräddarsyr blodkärlens funktion och aktiverar immunförsvaret mot hjärntumörer 54
Mohanraj Ramachandran, Alessandra Vaccaro, Tiarne van de Walle, Magnus Essand & Anna Dimberg

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Vydura® 75 mg

munsönderfallande tablett
rimegepant

Kontakta oss om du vill veta mer om Vydura

CGRP(R)-hämmare även för akut behandling av migrän



Vydura - Migräntabletten med dubbelindikation:[1]

- Akut behandling av migrän hos vuxna, med eller utan aura
- Profylaktisk behandling av episodisk migrän hos vuxna som har minst 4 migränanfall per månad

En tablett som smälter i munnen

Lindriga eller måttliga biverkningar*

Ca 700 000 patienter behandlade i USA[2]

*vanligaste biverkan är illamående:
1,2 % vid akutbehandling
1,4 % vid profylaktisk behandling

Vydura ingår ej i förmånen, men kan förskrivas på patientens egen bekostnad.
Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Vydura under graviditet.

1. Vydura produktresumé, www.fass.se
2. Data on File Nurtec ODT, mars 2020-juni 2023

Kontakta oss om ni vill veta mer:



Ingrid Andersen
Terapiområdesspecialist Migrän
Pfizer AB Södra, Västra Sverige och Norrland
Telefon: 076-889 27 02
ingrid.andersen@pfizer.com



Emanuel Lööf Lindqvist
Terapiområdesspecialist Migrän
Pfizer AB Stockholm, Mellansverige och Norrland
Telefon: 076-889 20 04
emanuel.loof.lindqvist@pfizer.com

PP-NNT-SWE-0188, sep 2023

Vydura® (rimegepant),), N02CD06, frystorkad tablett 75 mg avsett för oral användning, Rx, EF.
Indikationer: Vydura, analgetika, kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP)-antagonist, är avsedd för akut behandling av migrän hos vuxna, med eller utan aura samt profylaktisk behandling av episodisk migrän hos vuxna som har minst 4 migränanfall per månad. **Dosering:** Akutbehandling av migrän: Rekommenderad dos 75 mg rimegepant vid behov, en gång dagligen. Migränprofylax: Rekommenderad dos 75 mg rimegepant varannan dag. Högsta dos per dag är 75 mg rimegepant. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen rimegepant eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Överkänslighetsreaktioner, inklusive dyspné och hudutslag, har förekommit hos mindre än 1 % av patienterna som behandlades med rimegepant i kliniska studier. Överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarlig överkänslighet, kan uppkomma flera dagar efter administreringen. VYDURA rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion, patienter med terminal njursvikt (CrCl < 15 ml/min), samtidigt med starka CYP3A4-hämmare, samtidigt som starka eller måttliga CYP3A4-inducerare. Det finns begränsad mängd data från användningen av rimegepant hos gravida kvinnor, som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av VYDURA under graviditet. VYDURA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. För mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén: 03/2023.**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 i gällande produktresumé om hur man rapporterar biverkningar.

Pfizer

Pfizer AB | Tel 08-550 520 00 | www.pfizer.se

Läs mer om Vydura på PfizerPlay

Pyttesmå fällor kan ge ny kunskap om svårbehandlade sjukdomar

Proteiner som bildar klumpar förekommer vid flera svårbehandlade sjukdomar, som ALS, Alzheimers och Parkinsons. Mekanismerna bakom hur proteinerna interagerar med varandra är svåra att studera, men nu har forskare på Chalmers hittat en ny metod för att stänga in proteiner i nanostora fällor. Inuti fällorna kan proteinerna studeras på ett sätt som inte varit möjligt tidigare.

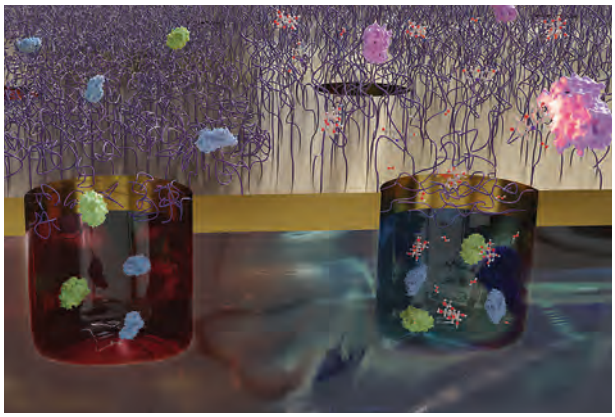


– Vi tror att vår metod har stor potential för att öka förståelse av tidiga och farliga förlopp av ett antal olika sjukdomar och på sikt leda till kunskap om hur läkemedel kan motverka dem, säger Andreas Dahlin (bilden), biträdande professor på institutionen för kemi och kemiteknik, som varit ledare för forskningsprojektet.

Proteiner som bildar klumpar i våra kroppar ligger bakom ett stort antal sjukdomar där ALS, Alzheimers och Parkinsons utgör några exempel. En bättre förståelse för hur klumparna bildas skulle kunna leda till effektiva sätt att lösa upp dem på ett tidigt stadium, eller till och med förhindra att de bildas. Idag finns olika tekniker för att studera de senare stadierna i förloppet, när klumparna blivit stora och bildat långa kedjor, men hittills har det varit svårt att följa den tidiga utvecklingen, när de fortfarande är mycket små. Det problemet kan nu de nya fällorna bidra till en lösning på.

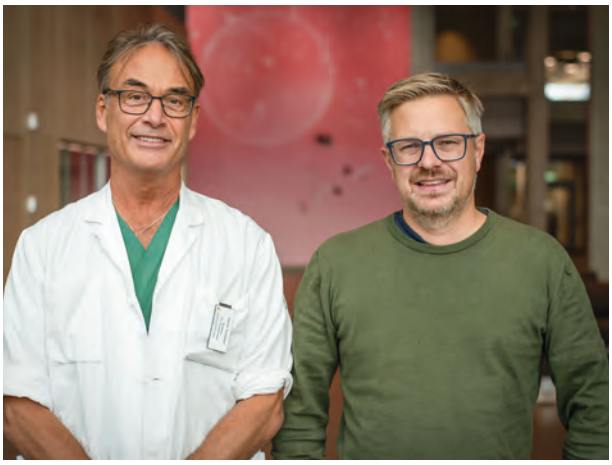
Forskarna beskriver det de har gjort som världens minsta portar som kan öppnas och stängas genom en knapptryckning. Portarna blir till fällor som stänger inne proteinerna i kammare på nanoskala. Proteinerna hindras från att simma i väg, vilket gör att tiden som det går att observera dem på den här nivån förlängs från en millisekund till upp till åtminstone en timme. En viktig egenskap med den nya metoden är att det går att stänga in flera hundra proteiner i en liten volym.

Källa: Chalmers Tekniska Högskola



Bilden visar proteinfällorna som består av kammare på nanoskala och polymerer som bildar portar ovanför. Portarna öppnas upp genom att temperaturen ökas med cirka tio grader vilket sker elektriskt. Då ändrar polymererna sin form till ett mer kompakt tillstånd så att proteiner kan passera in och ut.

Illustration: JULIA JÄRLEBARK



Niklas Marklund, professor i neurokirurgi vid Lunds universitet och överläkare vid Skånes universitetssjukhus och Johan Jakobsson, professor i neurovetenskap vid Lunds universitet.

Foto: TOVE SMEDS, LUNDS UNIVERSITET

Svår skallskada aktiverar vilande kroppsegna retrovirus i hjärnan

I en studie ledd från Lunds universitet kan forskarna för första gången visa att traumatiska hjärnskador aktiverar vilande endogena retrovirus som under årmiljonernas gång infogats i människans DNA. Att dessa aktiveras kan vara drivande för att starta en inflammation som förvärrar hjärnskadan.

Vid ett skalltrauma uppstår skador på hjärnvävnaden och ofta en kronisk påverkan på hjärnans funktion. Detta leder till en kraftfull neuroinflammatorisk reaktion, som i sig bidrar till en långsiktig skada. Ny forskning tyder på att inflammationsreaktionen kan ha att göra med aktivering av vilande kroppsegna retrovirus i hjärnan.

Alla människor bär på rester från våra förfäders retrovirusinfektioner i vårt DNA – latenta endogena retrovirus. De ärvs vidare generation efter generation, som en slags souvenir från förr. Nu visar forskare att vid trauma aktiveras dessa retrovirus, vilket tolkas av immunförsvaret som ett pågående virusangrepp och resulterar i en inflammation.

I studien har forskarna studerat svårt skadad hjärnvävnad från 12 patienter som drabbats av hjärnskada efter trauma och som behövt genomgå kirurgi. Med hjälp av en teknik som gör det möjligt att analysera genuttryck i enskilda celler, kunde man se att interferonsvaret var igångsatt. Och det fanns ett samband med aktivering av retrovirus specifikt i celler viktiga för hjärnans vita substans.

– Retrovirus orsakar ingen infektion och kan inte spridas, men hypotesen är att när de aktiveras vid en hjärnskada tolkar immunsvaret signalerna det som att cellen fått en virusinfektion. Hos samtliga patienter såg vi markörer från ett aktivt immunsvar och att det hade ett samband med förekomsten av retrovirusen, säger Johan Jakobsson, professor i neurovetenskap vid Lunds universitet.

Han har lett studien tillsammans med Niklas Marklund, professor i neurokirurgi vid Lunds universitet och överläkare vid Skånes universitetssjukhus. Niklas Marklund hoppas att studiens resultat ska öppna nya vägar för forskningen framåt.

Källa: Lunds universitet

Viktig transportväg in i den omogna hjärnan hos för tidigt födda

Runt 15 miljoner barn i världen föds för tidigt, prematurt, varje år. Bland de extremprematura barn som överlever finns stor risk för svåra komplikationer. Ett protein, tillväxtfaktorn IGF-1, har visat sig spela stor roll för den prematura hjärnans utveckling.

I en ny avhandling vid Lunds universitet har viktiga transportmekanismer hittats för proteinets väg in i den omogna hjärnan.

– Komplikationer vid för tidig födelse är den huvudsakliga orsaken till barnadödlighet innan fem års ålder. Bland de allvarligaste komplikationerna finns blödning inne i hjärnans hålrum, ventriklarna, så kallad IVH (intraventrikulär hjärnblödning), säger Magnus Gram, docent i experimentell medicinsk forskning vid Lunds universitet, och avhandlingens huvudhandledare.

Han leder, tillsammans med professor David Ley, forskargruppen Neonatal Neuroprotektion där doktoranden Niklas Ortenlöf är verksam. Gruppen har ett särskilt fokus på prematuritetsforskning och den omogna hjärnan. Niklas Ortenlöf är nu aktuell med avhandlingen Signaling to the immature brain – Choroid plexus, insulin-like growth factor 1 and extracellular vesicles.

Källa: Lunds universitet

Akademiska inför AI-system för automatisk tolkning av strokebilder

Efter årsskiftet inför Akademiska sjukhuset ett AI-system som automatiskt tolkar strokebilder tagna med datortomografi. Främsta syftet är att förbättra strokevården genom att diagnostiken går fortare och blir mer träffsäker. Snabba åtgärder vid stroke kan begränsa omfattningen av hjärnskador.

– Vi är övertygade om att införandet av avancerad AI-teknologi för automatisk tolkning av strokebilder, som tas med datortomografi på hjärnan, kommer att leda till en betydande förbättring av vår förmåga att hantera strokefall, säger Erik Lundström, sektionschef inom neurologi och strokevård, Akademiska sjukhuset.

Man kan inte skilja en hjärninfarkt från en hjärnblödning bara genom symtomen. Rätt diagnos kan ställas först efter en röntgenundersökning av hjärnan, oftast med skiktröntgen (datortomografi), ibland med magnetkameraundersökning.

– Den nya AI-tekniken kommer att hjälpa oss att effektivisera våra diagnos- och beslutsprocesser och därigenom ge våra patienter en ännu större chans till en fullständig återhämtning. Alla som är inblandade i beslutsprocessen får inom fem minuter tillgång till samma information. Det ger både tidsvinster och avlastning som är betydelsefull i en stressad situation, säger Christoffer Nyberg, överläkare och neurointerventionist.

Källa: Akademiska sjukhuset

Teglutik
Riluzol oral suspension



Teglutik® (riluzol) – bioekvivalent med riluzoltabletter[1]

Teglutik suspension innehåller riluzol och är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS).

- 8 av 10 ALS-patienter utvecklar dysfagi[2]
- Ingår i förmånssystemet*

C3931-3 2023-06

* Subventioneras för behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.
1. Produktresumé Teglutik, 2023-04-19 **2.** Muscaritoli M, et al. Nutrition. 2012; 28(10):959-66. **3.** Rix Brooks B, et al. 2019. Clin Ther. 41(12):2490-9.

Teglutik (5 mg/ml riluzol), oral suspension, medel med verkan på nervsystemet. Rx, F*. **Indikation:** Teglutik är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS). **Varningar och begränsningar:** Iaktta försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion. Patienten ska rapportera uppkomst av febersjukdom till behandlande läkare för att utesluta neutropeni. Respiratoriska symtom ska uppmärksammas då fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats. Detta läkemedel innehåller 4000 mg sorbitol per 10 ml oral suspension. Patienter skall varnas för risken för yrsel eller svindel och skall avrådas från bilkörning eller användande av andra fordon och maskiner om dessa symtom uppträder. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Leversjukdom eller utgångsvärden för transaminaser högre än 3 gånger den övre normalvärdesgränsen. Patienter som är gravida eller som ammar. **Biverkningar:** Vanligaste biverkningarna är asteni, illamående och abnorma leverfunktionsvärden. Produktresumé uppdaterad: 2023-04-19. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

CampusPharma

Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg, Sverige
+46 (0)31-20 50 20
info@campuspharma.se
campuspharma.se

Nytt herpesvirus kopplas till multipel skleros

Ett stort antal riskfaktorer för MS, som orsakar skador i centrala nervsystemet, har identifierats. Dock är det fortfarande okänt varför sjukdomen uppstår. De senaste åren har herpesviruset Epstein-Barr-virus (EBV) etablerats som den främsta riskfaktorn.

– Över 90 procent av befolkningen är bärare av EBV, och vi vet fortfarande inte varför vissa av de infekterade utvecklar MS, säger Viktor Grut, doktorand i Peter Sundströms forskargrupp vid Umeå universitet.

För att undersöka vilka faktorer som är avgörande för utvecklingen av MS har forskargruppen använt blodprover från biobankerna vid de svenska universitetssjukhusen. Genom att sammankoppla data från MS-registret med biobanksregistren har de identifierat blodprover från individer som senare i livet utvecklat MS. Med hjälp av dessa prover har Peter Sundströms forskargrupp tidigare visat att individer med antikroppar mot humant herpesvirus 6A (HHV-6A) har högre risk att utveckla MS.

I en ny studie har de arbetat vidare med kopplingen mellan HHV-6A och MS.

– I blodprover från individer som senare insjuknade i MS kunde vi se att antikroppar mot HHV-6A var kopplat till högre nivåer av hjärnskademarkören NfL. Vi såg också stigande nivåer av HHV-6A-antikroppar innan stigande nivåer av NfL. Dessa två samband stärker hypotesen att HHV-6A har betydelse för MS, säger Viktor Grut.

– En hypotes är att infektionen med HHV-6A utgör en ”second hit”, det vill säga en faktor som reaktiverar EBV-infektionen och förstärker den skadliga process som orsakar MS.

Källa: Umeå universitet





Hemrehabilitering. Foto: JAN ALFREDSSON, REGION VÄSTERBOTTEN

Utjämning av sociala ojämlikheter kan rädda liv efter stroke

Personer med låg utbildning och låg inkomst kan löpa en tioprocentigt ökad risk för att dö eller vara beroende av hjälp tre månader efter stroke, jämfört med personer med hög utbildning och inkomst. Det visar en ny tvärvetenskaplig studie som bygger på ett samarbete mellan forskare inom statistik och medicin vid Umeå universitet. Resultaten tyder också på att det skulle gå att rädda liv med riktade åtgärder.

– Vi fann inte bara att de med låg inkomst och utbildning hade en ökad risk att avlida eller bli hjälpberoende av andra, vi fann också att om insatser sattes in för att minska ojämlikheter i riskfaktorer, akut vård, och strokens svårighetsgrad skulle det kunna rädda liv och ge ett bättre utfall, säger Anita Lindmark, forskare vid Umeå universitet.

Det är sedan tidigare känt att personer med låg socioekonomisk status har fler kardiovaskulära riskfaktorer som ökar risken för stroke samt att de också har sämre tillgång till strokevård av hög kvalitet.

Umeåforskarna utgick från kvalitetsregistret för svensk strokevård, Riksstroke, där de identifierade nästan 26 000 personer som hade haft stroke under åren 2015 – 2016 och som före sin stroke klarade dagliga aktiviteter som att förflytta sig självständigt, klä på sig och sköta toalettbesök. Tre månader efter stroke hade närmare 7 000 av dessa avlidit eller behövde hjälp för att klara sina dagliga aktiviteter.

Med avancerad så kallad mediationsanalys, vilket ger nya möjligheter att studera komplexa orsakssamband, kunde forskarna uppskatta hur stor del av skillnaderna som skulle kvarstå om gruppen med låg socioekonomisk status hade motsvarande förekomst av bakomliggande riskfaktorer som rökning, diabetes, svårighetsgrad av stroke och om de fick samma behandlingar, som de med hög socioekonomisk status. Forskarna fann att den ökade risken för gruppen med låg inkomst och utbildning reducerades kraftigt, men att det fortfarande kvarstod en viss ökad risk.

Källa: Umeå universitet

Genetik och biomarkörer för åldersrelaterad skörhet

Skörhet är ett åldersrelaterat tillstånd som kännetecknas av fysiologisk nedgång och är en stark prediktor för funktionshinder och dödlighet. Forskare försöker nu öka vår förståelse av skörhetens biologi och att hitta sätt att identifiera sköra äldre för att förbättra individualiserad vård och omsorg vid skörhet.

I sin avhandling ger Jonathan Mak, doktorand vid Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, nya insikter i skörhetens biologiska mekanismer, och visar att både genetiska och miljömässiga faktorer verkar spela en viktig roll i utvecklingen av skörhet.

Jonathans fem studier omfattade flera olika områden, från att utforska genetiska och miljömässiga influenser på skörhet hos tvillingar till analys av förändringar i genuttryck (så kallad epigenetik) och att undersöka metaboliska biomarkörer.

– Våra resultat lyfter fram hur mångfacetterad skörhet är och visar att både genetiska och miljömässiga faktorer, särskilt kronisk inflammation, bidrar väsentligt till dess utveckling. Vi utvecklade också ett elektroniskt skörhetsindex (eFI) med hjälp av elektroniska journaler från 18 225 geriatriska patienter i Stockholm och vi tror att eFI är ett lovande verktyg som potentiellt kan införlivas i det svenska hälso- och sjukvårdssystemet för rutinmässig skörhetsscreening.

Källa: Karolinska Institutet

Akut Neurologi i Sverige – IRL i Karlstad

Traditionellt arrangerar föreningen Akut Neurologi i Sverige (ANS) sitt fysiska årliga möte IRL i början av februari. Denna gång är det Karlstad som är värd för detta tvådagarsmöte, med ett som vanligt spännande program med aktuella ämnen. Program och anmälan hittar du på hemsidan akutneurologi.org.

Föreningen Akut Neurologi i Sverige är en sammanslutning för dem inom sjukvården som har intresse av akut neurologi. Syftet är att verka för tydliggörande av vårdinnehåll och organisationsbehov för neurologiska diagnosgrupper. ANS skall vara en given förening att vara medlem i för akutintresserade neurologer eller neurospecialiteter.


Mötet kommer att hållas på Karlstad CCC.

ANS skall verka för en hög kunskapsnivå inom akut neurologiskt omhändertagande, för att minimera diagnostiska misstag, tillvarata behandlingsmöjligheter för den enskilde patienten samt förbättra logistik och samarbete över organisations- och specialitetsgränser – utifrån de akuta neuropatienternas behov.

Källa: Akut Neurologi i Sverige

Lamotrigin Orion
lamotrigin
25, 50, 100 och 200 mg tabletter

Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

Så olika utseende[1]
Så olika kostnad[2]

Gör ett klokt val

Lamotrigintablett 200 mg per dag[1] - Fem olika behandlingsalternativ.
Behandlingskostnad[2] från 1 153:- upp till 2 986:-



1 2 3 4 5

Årsbehandlingskostnad Lamotrigin 200 mg x 1[2]

	Produkt[3]	Årskostnad[2]	Merkostnad	
1	Lamictal	2 986:-	1 833:-	159 %
2	1A Farma	2 902:-	1 749:-	152 %
3	Actavis	2 843:-	1 690:-	147 %
4	Ratiopharm	2 814:-	1 661:-	144 %
5	Lamotrigin Orion	1 153:-	0	0 %

1) Dosering och tablettbilder för respektive produkt enligt Fass, www.fass.se
(Normaldosering lamotrigin vid epilepsi 100–200 mg fördelat på 1-2 doseringstillfällen per dag)
2) Årsbehandlingskostnad per produkt, 200 mg x 1. priser i AUP, augusti 2023.
Förpackningsstorlek 100 st.(Lamictal® är baserad på 56 st. då större förp. saknas) www.tlv.se
3) Redovisade produkter utgör 95% av förskrivna lamotrigin produkter, juni 2023 www.nordicpharmainsights.com

ORION PHARMA
ORION PHARMA AB | BOX 85
182 11 DANDERYD | ORIONPHARMA.SE

Lamotrigin Orion (lamotrigin) antiepileptika [Rx] F. **Indikation och subvention:** Epilepsi: Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre, tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom, som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år, tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. Bipolär sjukdom: Vuxna från 18 år och äldre, Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. **Försiktighet och varningar:** Det finns rapporterat hudreaktioner som i allmänhet inträffat inom de första åtta veckorna efter behandlingsstart. Hudutslagen är ofta lindriga och övergående, men allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas med avseende på dessa. Risken för allvarliga hudutslag är högre hos barn än hos vuxna. Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med lamotrigin. Användning av hormonella antikonceptionsmedel minskar lamotriginnivåerna. **Lamotrigin Orion:** Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. **Senaste översyn av produktresumé:** 2023-07-03
För priser och ytterligare information se www.fass.se

Klustermetod kan bättre beskriva sjukdomsförloppet vid skallskada

Att följa hjärnskadebiomarkörer och glukosvariation på patienter som drabbats av en akut skallskada under hela första veckan kan ge en bättre bild av sjukdomsförloppet. Det kan forskare vid Karolinska Institutet visa i en artikel publicerad i Lancet Neurology. Något som, i förlängningen, kan leda till en mer individualiserad behandling.

Genom att ta prover på hjärnskadebiomarkörer och glukos under hela den första veckan efter inläggning på intensivvårdsavdelning är det möjligt att dela in patienterna med en traumatisk hjärnskada i olika grupper med olika sjukdomsförlopp som har olika prognoser.

– I förlängningen skulle detta kunna användas till att identifiera olika behandlingar för dessa olika grupper som idag, i princip, får samma behandling, säger Cecilia Åkerlund, förstaförfattare till studien, specialistläkare i anestesi och intensivvård vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och forskare vid institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet.

I studien kan hon visa att patienterna, med hjälp av en avancerad klustermetod, kan delas in i sex grupper beroende på sina provdata. I gruppen med bäst prognos var det endast fyra procent som avled efter sex månader medan i gruppen med sämst prognos avled hela 65 procent efter samma tid, varav 41 procent redan under den första veckan.

Idag använder man sig på många sjukhus av en modell där man utgår ifrån olika faktorer från dagen då patienten kom in till sjukhuset för att bedöma prognosen.

– Vår studie visar att det kanske behövs mer information inhämtad över längre tid för att bedöma patienterna, säger Cecilia Åkerlund.

Källa: Karolinska Institutet

Postcovid utan koppling till aktiv hjärnskada

Postcovid ser inte ut att vara kopplat till infektion av hjärnan eller aktiv hjärnskada. Det visar en studie vid Göteborgs universitet. Jakten på avvikande biomarkörer hos deltagarna gav inga träffar, varken i blodprov eller ryggvätskeprov.

Postcovid kan uppstå efter den akuta fasen av en covid-19-infektion och hålla i sig under lång tid. Tillståndet omfattar olika kombinationer av trötthet, apati och svårigheter med minne och koncentration.

I den aktuella studien, publicerad i tidskriften The Journal of Infectious Diseases, ingick 25 personer med konstaterad postcovid, 6 personer utan kvarvarande symtom efter covid, samt 17 kontrollpersoner som varit helt fria från covid.

Styrkan i studien är inte antalet deltagare, det är ganska begränsat, men däremot det faktum att samtliga inklusive kontrollpersonerna förutom blodprov också genomgick det betydligt mer krävande ryggvätskeprovet.

I vilken mån postcovid kan kopplas till det inflammatoriska pådrag som kroppen utsätts för under själva infektionen är oklart. Många studier pågår i världen, även om riskfaktorer för postcovid.

Källa: Göteborgs universitet



Tidsuppfattning kan avslöja demens

För en demenssjuk kan tio minuter kännas som en dag. Ny forskning visar att elektroniska kalendrar är en bra hjälp i vardagen. Men studien visar också att en mätning av människors tidsuppfattning skulle kunna leda till att fler får diagnos och insatser tidigt.

Förmågor som ofta påverkas vid demens är tidsuppfattning och tidsplanering. Den drabbade vet till exempel inte längre vilken veckodag det är och har ingen uppfattning om hur lång en kvart är. Att planera sina aktiviteter för att vara färdig en viss tid kan vara omöjligt.

– Att inte ha kontroll över sin tid skapar ofta oro och en känsla av maktlöshet. Personen gör sitt bästa, men ändå blir det fel, säger Gunnel Janeslätt som är doktor i arbetsterapi vid Uppsala universitet och legitimerad arbetsterapeut.

Hon är projektledare för forskningsprojektet Hantera tid vid demens som hon driver som forskare vid Region Dalarna. Projektet som fått medel av forskningsrådet Forte undersöker vad så kallade tidshjälpmedel betyder för demenssjuka och deras närstående.

Den enklaste formen av tidshjälpmedel är en elektronisk kalender som visar tid, veckodag och datum. Sådana har arbetsterapeuter sedan länge kunnat ge till personer med demenssjukdom.

– Uppfattningen inom äldreomsorgen är att tidshjälpmedlen gör nytta, men i vårt forskningsprojekt har vi velat undersöka i vilken utsträckning de hjälper patienter att uppnå mål som de själva sätter upp.

Forskarnas preliminära resultat visar att tidshjälpmedel gör patienterna mer självständiga.

– Patienterna som fått ett tidshjälpmedel klarar av sina mål bättre än patienterna i kontrollgruppen som inte fått något sådant. Det är häftigt att se att förmågorna faktiskt ökat när man följer upp efter tre månader, trots att demens är en sjukdom som förvärras över tid.

Källa: Forte

Lagförslag för att stärka vården för beslutsoförmögna patienter

I Sverige saknas reglering för hur man ska behandla vuxna patienter som är beslutsoförmögna, som inte förmår bestämma eller samtycka till sin egen vård. Det skapar allvarliga problem för både patienten och sjukvårdspersonalen och riskerar en rättsosäkerhet för de inblandade. För att stärka vården för dessa patienter har Svenska Läkaresällskapets delegation för medicinsk etik tagit fram ett lagförslag som kan inkluderas i patientlagen (2014:821).

Frågan om beslutsoförmögnas rättsliga ställning inom hälso- och sjukvården har berörts i flera utredningar under det senaste decenniet och trots påtryckningar genom åren från bland andra Statens medicinsk-etiska råd, Svenska Läkaresällskapet, Sveriges läkarförbund och Svensk sjuksköterskeförening om behovet av tydligare reglering har ingenting hänt.

– Inom SLS delegation för medicinsk etik har vi efterlyst en tydligare reglering för att säkra att patienter som saknar beslutsförmåga inte går miste om nödvändig vård, ges sämre vård än andra patienter eller behandlas i strid mot lagen. Vi har därför tagit fram ett lagförslag som kan inkluderas i patientlagen och med detta vill vi visa på en möjlig väg framåt, säger Anders Castor, ordförande i SLS delegation för medicinsk etik.

Källa: Svenska Läkaresällskapet

Hög energiomsättning ett tidigt tecken på Alzheimers sjukdom

Ett tidigt steg i processen att utveckla Alzheimers sjukdom är att energiomsättningen ökar i en del av hjärnan som kallas hippocampus, enligt en musstudie publicerad i Molecular Psychiatry av forskare från Karolinska Institutet. Fynden öppnar för möjliga framtida vägar att tidigt angripa sjukdomen.

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av demens och årligen får 20 000 personer i Sverige denna diagnos. Nu visar forskarna att ökad energiomsättning i cellens energifabriker, mitokondrierna, är ett tidigt tecken.

Forskarna bakom studien använde möss med Alzheimers sjukdom där djuren över tid utvecklar sjukdomen på liknande vis som hos människor. Den ökade energiomsättningen i unga möss med sjukdomen följs sedan av förändringar i kopplingarna mellan nervcellerna, de så kallade synapserna. Dessa förändringar beror på störningar i cellens återvinningssystem, en process som kallas autofagi, och som belönades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2016.

När sjukdomen pågått en tid så brukar energiomsättning tvärtom minska, något som bidrar till nedbrytning av synapser. Detta kunde forskarna även se i de äldre mössen, där sjukdomen har gått längre.

Källa: Karolinska Institutet

Teglutik
Riluzol oral suspension



8 av 10 ALS-patienter drabbas av dysfagi[1]

Teglutik® (riluzol) suspension är trögflytande för att underlätta sväljningen. Tidigare har riluzol endast varit tillgänglig i tablettform.

- Bioekvivalent med riluzoltabletter [2]
- Kan användas vid PEG [3]
- Ingår i förmånssystemet*

* Subventioneras för behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.
1. Muscaritoli M, et al. Nutrition. 2012; 28(10):959-66 **2.** Produktresumé Teglutik, 2023-04-19 **3.** Rix Brooks B, et al. 2019. Clin Ther. 41(12):2490-9.

Teglutik (5 mg/ml riluzol), oral suspension, medel med verkan på nervsystemet. Rx, F*. **Indikation:** Teglutik är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS). **Varningar och begränsningar:** Iaktta försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion. Patienten ska rapportera uppkomst av febersjukdom till behandlande läkare för att utesluta neutropeni. Respiratoriska symtom ska uppmärksammas då fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats. Detta läkemedel innehåller 4000 mg sorbitol per 10 ml oral suspension. Patienter skall varnas för risken för yrsel eller svindel och skall avrådas från bilkörning eller användande av andra fordon och maskiner om dessa symtom uppträder. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Leversjukdom eller utgångsvärden för transaminaser högre än 3 gånger den övre normalvärdesgränsen. Patienter som är gravida eller som ammar. **Biverkningar:** Vanligaste biverkningarna är asteni, illamående och abnorma leverfunktionsvärden. Produktresumé uppdaterad: 2023-04-19. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

CampusPharma

Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg, Sverige
+46 (0)31-20 50 20
info@campuspharma.se
campuspharma.se

C3930-3 2023-06

Antalet fall av TBE har ökat under de senaste 20 åren, trots att vi har tillgång till effektiva vacciner. Det tidiga immunförsvaret styr vilka områden i hjärnan men även specifikt vilka celltyper som infekteras av TBE-virus. Detta visar ny forskning från Umeå universitet, som beskrivs i denna artikel av **Emma Nilsson** och **Anna Överby Wernstedt**.

TBE drabbar olika delar av hjärnan – och olika celltyper



Fästingburen encefalit eller TBE (tick-borne encephalitis) orsakas av TBE-virus från familjen flavivirus. Denna virusfamilj har ett flertal välkända medlemmar som orsakar miljontals infektioner världen över, såsom denguevirus, gula febernvirus, zikavirus och West Nile-virus. Det som alla dessa virus har gemensamt är att de är vektorburna, vilket betyder att de sprids via bett från infekterade myggor eller fästingar. TBE-virus är den medlem i flavivirusfamiljen som förekommer i Sverige. Antalet fall av TBE i Sverige har under de senaste 20 åren ökat kraftigt från cirka 50–100 fall före år 2000 till över 600 fall 2023.[1] Detta trots att det finns bra vacciner att tillgå med nästintill 100 procents skydd vid fullföljt vaccinationsprogram. I många fall orsakar virusinfektionen endast lindriga symtom, såsom feber, men i en del fall tar sig viruset till hjärnan där det orsakar hjärninflammation (encefalit) med svår huvudvärk, förvirring samt förlamningar. I så mycket som en tredjedel av fallen av svår TBE lider patienterna av bestående besvär, såsom trötthet och minnesstörningar.[2] För att kunna upptäcka, förhindra och behandla TBE på bästa sätt behöver vi mer kunskap om hur viruset fungerar samt hur kroppens egna försvar jobbar för att bekämpa infektionen. Som ett steg på vägen behöver nya metoder utvecklas och användas vilket är något som vi har ägnat de senaste åren åt.

DET MEDFÖDDA IMMUNFÖRSVARET

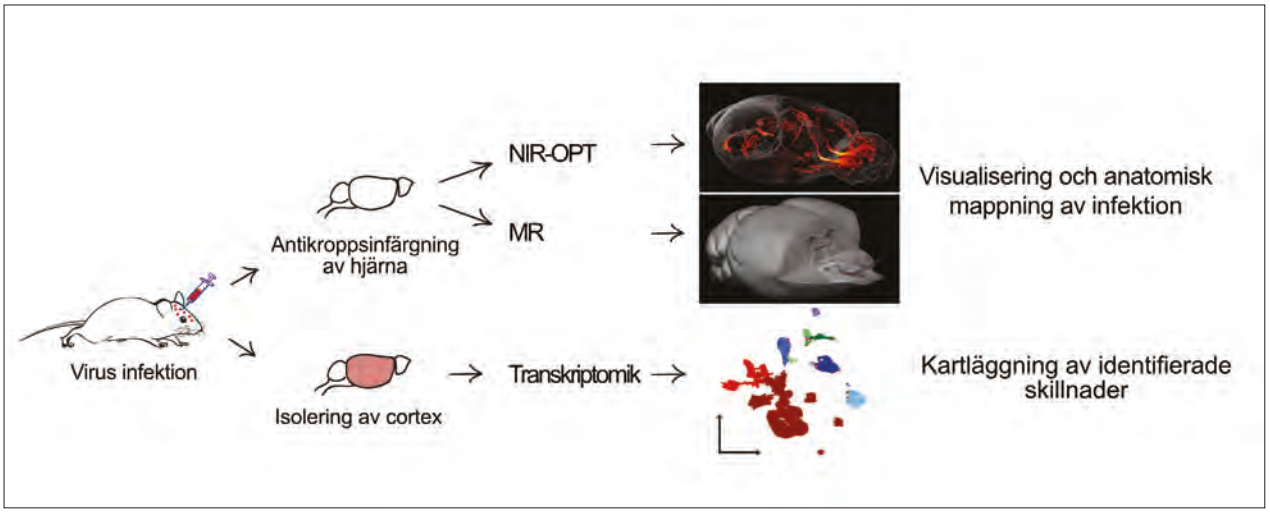
En av kroppens första försvarslinjer vid virusinfektion utgörs av produktion av typ I interferon (IFN). När ett virus infekterar en cell resulterar det i en produktion av virala signaturmolekyler, såsom dubbelsträngat RNA, detta känns igen som något främmande av cellens specifika receptorer. En signalkaskad startas vilket leder till en produktion av interferon som utsöndras från cellen som en larmsignal för att varna intilliggande icke-infekterade celler så att de i sin tur kan skydda sig mot infektion. IFN binder till interferonreceptorer på intilliggande celler med effekten att denna cell börjar producera hundratals proteiner (interferon-stimulated genes) med uppdraget att känna igen eller bekämpa virusinfektionen. Vissa av dessa proteiner har en direkt antiviral verkan. Vi har under åren försökt att i detalj kartlägga hur interferonsystemet och hur det interferonstimulerade antivirala proteinet viperin specifikt försöker hindra TBE-virus.[3,4]

NYA AVBILDNINGSTEKNIKER GER BÄTTRE INSYN

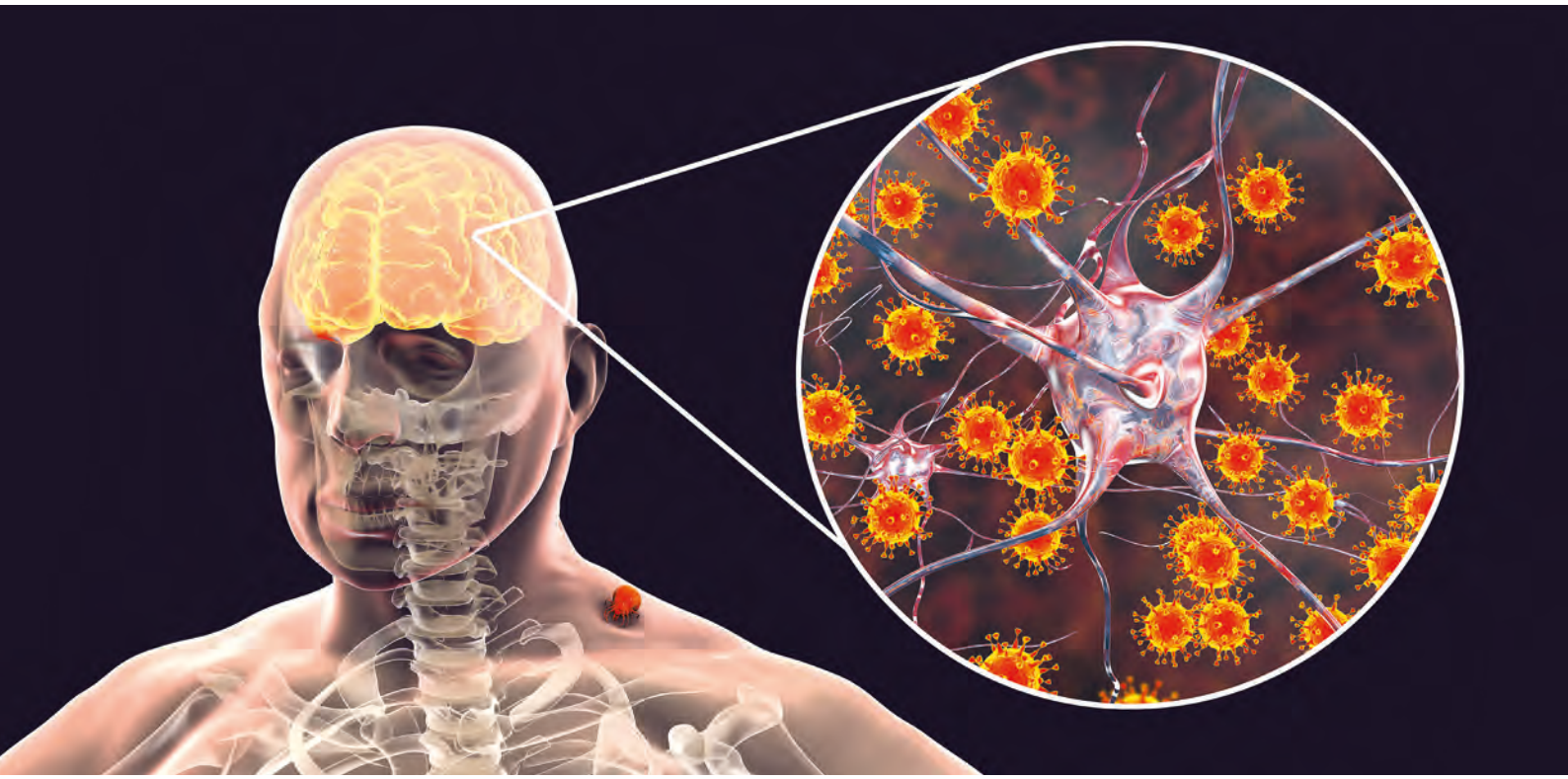
Under dessa grundläggande studier har vi kunnat visa att den lokala interferonresponsen i hjärnan hos infekterade möss till viss del kan begränsa infektionen.[5,6] De tekniker som har använts i dessa studier är dock ej tillräckligt känsliga för att kunna tillhandahålla en övergripande bild av hur viruset sprider sig i hjärnan och hur interferonsystemet påverkar detta. Med hjälp av olika samarbetspartners har vi nu utvecklat nya verktyg samt nya kombinationer av verktyg för att på bästa sätt kunna ta vår forskning till nästa nivå. Det första steget var att utveckla helhjärneavbildning av virusinfektion, i mushjärna, genom användning av NIR-OPT (near infrared optical projection tomography). Detta resulterade i att vi nu kan visualisera infektionen i 3D.[7] Även om OPT ger oss möjlighet att synliggöra infektionen så har den sina begränsningar när det kommer till den anatomiska information som kan erhållas. För att lösa detta har vi även utvecklat en MR-mall (magnetröntgen-mall) som kan kombineras med den information som vi får ut från OPT. Detta gör det möjligt för oss att både synliggöra virusinfektionen och ge en exakt anatomisk karta över de infekterade områdena [Figur 1].[8]

TYP I INTERFERONER STYR VILKA OMRÅDEN I HJÄRNAN SOM INFEKTERAS

Med hjälp av denna nya kombination av visualiseringstekniker samt våra olika musmodeller har vi kunnat kartlägga hur interferonresponsen begränsar infektionen i vissa delar av hjärnan. I vildtypsmöss ser vi framför allt infektion i cerebrala cortex samt till viss del i olfaktoriet, medan mönstret ser helt annorlunda ut i möss som saknar interferon-



Figur 1. Illustration av metoden för helhjärneavbildning i 3D av virusinfektion i mushjärna (övre panelen) samt efterföljande transkriptomik (nedre panelen) för kartläggning och validering av uppmärksammade skillnader.

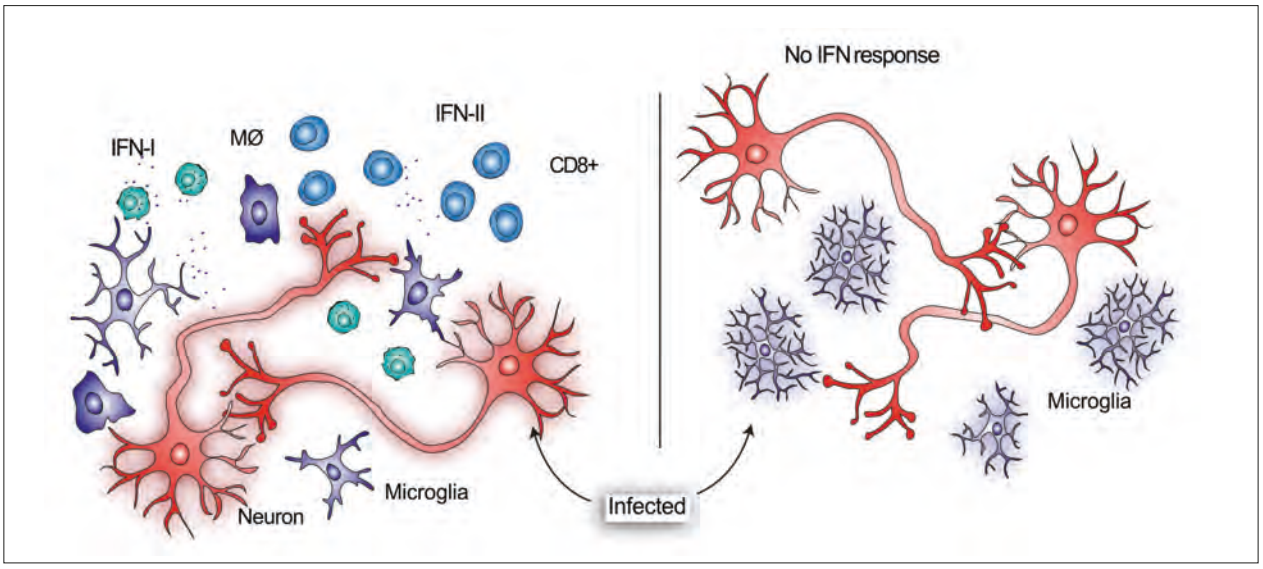


Detta visar hur otroligt viktigt det är att tänka igenom sitt val av modellsystem så att systemet i så stor utsträckning som möjligt efterliknar situationen in vivo.

receptorn och inte kan svara på interferoner (IFNAR$^{-/-}$ möss). Där ser vi istället infektion i hjärnhinnorna, ventriklarna, främre delen av cerebrum samt olfaktoriet. Genom att kombinera OPT och MR kan vi nu visualisera och kartlägga virusinfektion i helhjärneformat samtidigt som vi har möjlighet att specifikt mäta och jämföra infektionsnivåerna i 336 olika anatomiska regioner. Jämförelsen av virussignalen i dessa anatomiska regioner mellan vildtypsmöss och IFNAR$^{-/-}$ möss verifierade ytterligare de distinkta skillnaderna i infektion som vi visuellt uppmärksammat med hjälp av OPT. Som ett komplement till dessa metoder använder vi även avbildningstekniker, såsom konfokal mikroskopi, LSFM (light sheet fluorescent microscopy) samt elektronmikroskopi. Dessa gör det möjligt för oss att gå från cm-skala hela vägen ner till nm-upplösning. Med hjälp av denna kombination av ny och befintlig teknik ser vi att interferonresponsen inte bara påverkar vilka regioner i hjärnan som infekteras utan även vilken specifik celltyp. I vildtypsmöss är det framför allt nervceller som infekteras, medan i möss som saknar interferonreceptorn så är majoriteten av de infekterade cellerna mikroglia. Dessa lite oväntade resultat visar även att det som ses i cellkultur (*in vitro*) inte nödvändigtvis stämmer överens med vad som händer i djurmodellen (*in vivo*). *In vitro* ser vi hög infektion av astrocyter från IFNAR$^{-/-}$ möss, vilket inte ses *in vivo*. Vi kan inte heller överföra det tropismskifte som vi ser i mikroglia i IFNAR$^{-/-}$ möss *in vivo* till *in vitro*-situationen där vi har väldigt låg infektion av mikroglia. Detta visar hur otroligt viktigt det är att tänka igenom sitt val av modellsystem så att systemet i så stor utsträckning som möjligt efterliknar situationen *in vivo*.

INFLAMMATION OCH REKRYTERING AV IMMUNCELLER STYRS AV INTERFERONSVARET

Den observerade skillnaden mellan infektion av mikroglia *in vivo* kontra *in vitro* kan antingen bero på den specifika miljön i hjärnan eller så har vi en infiltration av mikroglia/makrofager från periferin in till hjärnan. För att kunna besvara denna frågeställning tog vi hjälp av transkriptomik på singelcell-nivå (singel nuclei RNA-sekvensering). Till skillnad från våra tidigare transkriptomik-analyser av astrocyter *in vitro*, där vi såg ganska stora skillnader i grunduttrycket mellan celler från vildtyps- och IFNAR$^{-/-}$ möss, ser vi att de individuella cellerna hos de olika djurmodellerna är mycket lika.[9] Å andra sidan ser vi stora skillnader i hur specifika celltyper i hjärnan från vildtyps- och IFNAR$^{-/-}$ möss reagerar på infektionen. Överlag ser vi att responsen i vildtypsmöss är mycket starkare än i



Figur 2. Virusinfekterade vildtypsmöss uppvisar ett kraftigt inflammatoriskt svar med infiltration av makrofager samt CD8+ NK-celler vilket i sin tur bidrar till aktivering av mikroglia (vänster panel). Total avsaknad av infiltration av celler och aktivering av mikroglia observeras i möss som saknar IFN-svar (höger panel) vilket har till följd att mikroglia infekteras.

IFNAR$^{-/-}$ möss, samt att den mest uppreglerade signaleringsvägen inte helt oväntat är IFN-signaleringen.

Genom att komplettera resultaten från RNA-sekvenseringen med tekniker såsom flödescytometri och histologi har vi byggt en modell baserat på våra resultat [Figur 2]. Det vi ser i vildtypsmöss är ett starkt svar på infektionen med en kraftig infiltration av makrofager (MØ) samt andra CD8+ NK-celler som i sin tur uttrycker typ II IFN som bidrar till en kraftig inflammatorisk miljö i hjärnan. IFNAR$^{-/-}$ mössen saknar helt denna inflammatoriska miljö och infiltrering av andra immunceller. Vi ser även en tydlig skillnad vad gäller aktiveringen av mikroglia och mängden cell–cell-kommunikation är kraftigt reducerad vid avsaknad av IFN-svar (IFNAR$^{-/-}$ möss). Detta visar på vikten av en fungerande lokal inflammatorisk miljö i hjärnan samt de specifika signalerna från andra celler som stimulerar aktiveringen av mikroglia. Båda dessa viktiga nyckelpunkter saknas i IFNAR$^{-/-}$ möss vilket i slutändan gör att mikrogliacellerna i dessa möss blir mottagliga för infektion.

SLUTSATSER OCH FRAMTIDA FORSKNING

Vi har nu utvecklat ett unikt tillvägagångssätt där vi kan avbilda hela mushjärnan och visualisera virusdistributionen, denna information kombinerar vi med den framtagna MR-kartan vilket ger oss en möjlighet att på ett anatomiskt korrekt sätt kartlägga infektionen samt den efterföljande inflammatoriska processen. Vi kombinerar sedan denna information med olika omicsmetoder för att på så sätt öka förståelsen för de sjukliga effekterna och det inflammatoriska svaret som viruset framkallar i enskilda celler. Med hjälp av denna unika kombination av tekniker hoppas vi i framtiden kunna svara på frågor såsom hur viruset tar sig in i hjärnan. Och kan vi i så fall stoppa det? Vårt långsiktiga mål är att tillhandahålla värdefull information som kan ligga till grund för utveckling av framtida läkemedel och vaccin mot flavivirusinfektioner.



EMMA NILSSON
Förste forskningsingenjör, Institutionen för klinisk mikrobiologi, Umeå universitet
emma.nilsson@umu.se



ANNA ÖVERBY WERNSTEDT
Professor, Institutionen för klinisk mikrobiologi, Umeå universitet; Biträdande föreståndare vid Laboratoriet för Molekylär infektionsmedicin (MIMS), Umeå universitet
anna.overby@umu.se

Referenser

1. Folkhälsomyndigheten, Tick Borne Encephalitis (TBE) – Sjukdomsstatistik. 2022, Folkhälsomyndigheten.

2. Lindquist L et Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Lancet 2008; 371(9627):1861-1871.

3. Lindqvist R et Overby AK. The Role of Viperin in Antiflavivirus Responses. DNA Cell Biol 2018; 37(9): 725-730.

4. Lindqvist R, Upadhyay A et Overby AK. Tick-Borne Flaviviruses and the Type I Interferon Response. Viruses 2018; 10(7).

5. Weber E, et al. Type I interferon protects mice from fatal neurotropic infection with Langat virus by systemic and local antiviral responses. J Virol. 2014; 88(21):12202-12212.

6. Kurhade C, et al. Type I Interferon response in olfactory bulb, the site of tick-borne flavivirus accumulation, is primarily regulated by IPS-1. J Neuroinflammation 2016; 13:22.

7. Sharpe J, et al. Optical projection tomography as a tool for 3D microscopy and gene expression studies. Science 2002; 296(5567):541-545.

8. Chotiwan N, et al. Type I interferon shapes brain distribution and tropism of tick-borne flavivirus. Nat Commun 2023; 14(1):2007.

9. Lindqvist R, et al. Fast type I interferon response protects astrocytes from flavivirus infection and virus-induced cytopathic effects. J Neuroinflammation 2016; 13(1):277.



The International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders MDS

Äntligen var det dags för en fullskalig postpandemi-kongress på plats, men också interaktivt, denna gång i Köpenhamn och Bella Center, centralt belägen för alla skandinaver. På plats var **Örjan Skogar**, som här bidrar med en kondenserad sammanfattning.

Cirka 5.100 närvarande åhörare informerades om att Movement Disorder Society bedriver en omfattande global utbildningsverksamhet. Med 4.500 deltagare i 29 olika globala kurser inom området, utgör MDS årliga världskongress en samlande faktor.

PRESIDENTIAL LECTURES

Professor Caroline Tanner USA var en av talarna under denna rubrik. Genom-Wide Association Studies (GWAS) har påvisat ett stort antal riskvarianter, men *merparten utan att bidra till särskilt ökad risk för Parkinsons sjukdom*. Endast <20–30 procent av Parkinsons sjukdom kan sägas ha en direkt mendelsk ärftlighetsgång. Det finns autosomalt dominanta gener (cirka 5 procent), såsom PARK-SNCA, PARK och LRRK2. Likaså autosomalt recessiva gener (cirka 5 procent), såsom PARK-Parkin och PARK-DJ1. Sticker ut gör Glucoserebrosidas (GBA1) med sina cirka 500 mutationsvarianter, varav sannolikt vissa interagerar med alfasynuklein i lysosomhomeostasen och uppskattas stå för cirka 5–8 procent av sjukdomsgenesen för Parkinsons sjukdom.

En slagsida föreligger avseende biologiska rastillhörigheter där icke-europeiska individer är underrepresenterade, se nedan.

Pesticider (Paraquat®, rotenone), lösningsmedel till exempel trikloretylen, luftföroreningar, huvudtrauma är exempel på bidragande omgivningsfaktorer.

Bland senare års genombrott i diagnostiken hör ASSAA; Alfa-Synuklein Seeding Aggregation Assay, som visat sig ha mycket hög specificitet för diagnos av Parkinsons sjukdom mot såväl atypisk parkinsonism som Huntingtons sjukdom. Utveckling sker nu med motsvarande analyser i blod istället för likvor, vilket ytterligare kommer att göra diagnostiken säkrare (Belloma et al 2022).

Att Parkinsons sjukdom är en palett av syndrom beskrivs av Simuni et al (2023) under rubriken NSD, Neuronal Synuclein Disease, som i sin tur kan underrubriceras i "motor syndrome", "neuropsychiatric syndrome", "RBD syndrome" och "other non-motor syndromes" till exempel med autonom dominans.

PÅGÅENDE FARMAKOLOGISKA/GENETISKA/ IMMUNOLOGISKA STUDIER

Närmare 70 olika preparat studeras inom ramen för parkinsonstudier, se nedan. Merparten dock i fas 1 och fas 2. Fokus i den genetiska delen ligger inom "high risk mutations". Föredragshållaren framhöll betydelsen av att först kartlägga och förstå de grundläggande biologiska mekanismerna och knyta detta till den fenotyp av parkinsonsyndrom som kan särskiljas, för att på sikt kunna presentera nya godkända behandlingsmetoder för att påverka eller i bästa fall reversera sjukdomsförlopp.

Professor Per Svenningsson lyfte fram inflammationens betydelse och konkluderade följande i slutet av sitt föredrag inom "Management of Key Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease":

Patogenesen vid hjärnans sjukdomar är oftast inte unik,

> Kronisk och akut inflammation i andra organ (till exempel mage) har betydelse för hjärnan, samtidigt som blod-hjärnbarriärens funktion avtar med åldrandet.

utan de följer ofta samma komplexa sjukdomsparadigmer; inflammation behöver inte vara ett epifenomen, det kan utgöra en kritisk accelerator för CNS-sjukdom. Kronisk och akut inflammation i andra organ (till exempel mage) har betydelse för hjärnan, samtidigt som blod-hjärnbarriärens funktion avtar med åldrandet.

Man bör behandla samtidigt förekommande inflammationer i andra organ!

LRRK2 gavs som ett genetiskt exempel på hur graden av inflammation moduleras in vivo. Förloppet av olika bakteriella och virala infektioner påverkas av vilken typ av LRRK2 som är närvarande (Shutinaski et al 2019).

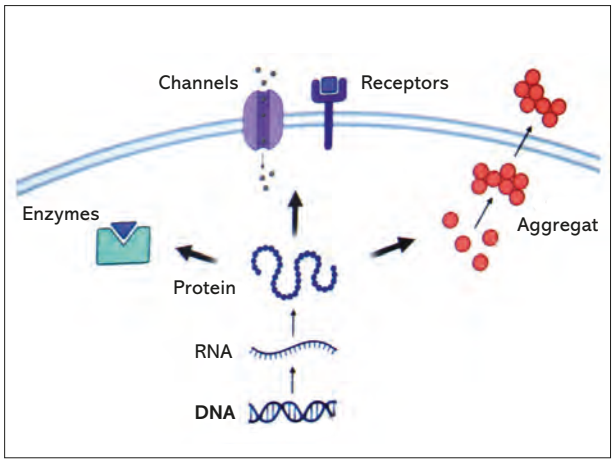
MOTORISKA KOMPLIKATIONER VID PARKINSON OCH HANTERINGEN AV DESSA

En klassisk rubrik i dessa sammanhang. Jag vill påminna om riskfaktorerna: tidig ålder vid debut, låg kroppsvikt, genetiska faktorer, typ av terapi (pulsatila effekter kontra kontinuerlig dopaminerg stimulering). I en poster visades positiva effekter för tidigt insättande av amantadin (PREMAN-DYSK-studien). Levodopadoserna kunde hållas lägre i gruppen med tidigt insättande av amantadin – freezing och Quality of Life mätt med PDQ8 var signifikant bättre. Amantadin är också den enda antidyskinetiska drogen utan negativa effekter på motoriska symtom. Dosen är 200 mg/dag, i den aktuella studien utvärderades patienterna efter 18 månader. Vi påmindes dock i en videosession på en annan föreläsning att en av de vanliga och otrevliga bieffekterna i form av ataxi och talpåverkan kan förekomma kort efter insättning av amantadin. Tillståndet är dock reversibelt vid utsättning.

Fortsatt informerades vi – inte minst på industridelen av mötet – om opikapon en COMT-hämmare som har fördelen att endast doseras en gång dagligen vid end-of-dose wearing-off. I Sverige är behandlingen dock ännu utan förmånsberättigande, vilket är olyckligt med tanke på den enkla doseringen.

Bland övriga sponsrade möten noteras inom samma fält Lecigon-pumpen, som i Sverige varit tillgänglig i flera år. Den reducerade pumpstorleken, tack vare tillägget av entakapon, uppfattas i nyligen publicerade studier som positivt av i stort sett alla patienter. Dos-reduktionen av levodopa, som blir följden av detta tillägg, har sannolikt också positiva effekter på dyskinesiproblematik. En ny hypotes som man vill visa är också att risken för polyneuropati ska minska med denna beredning. Bland talarna fanns bland annat professor Per Odin, Sverige.

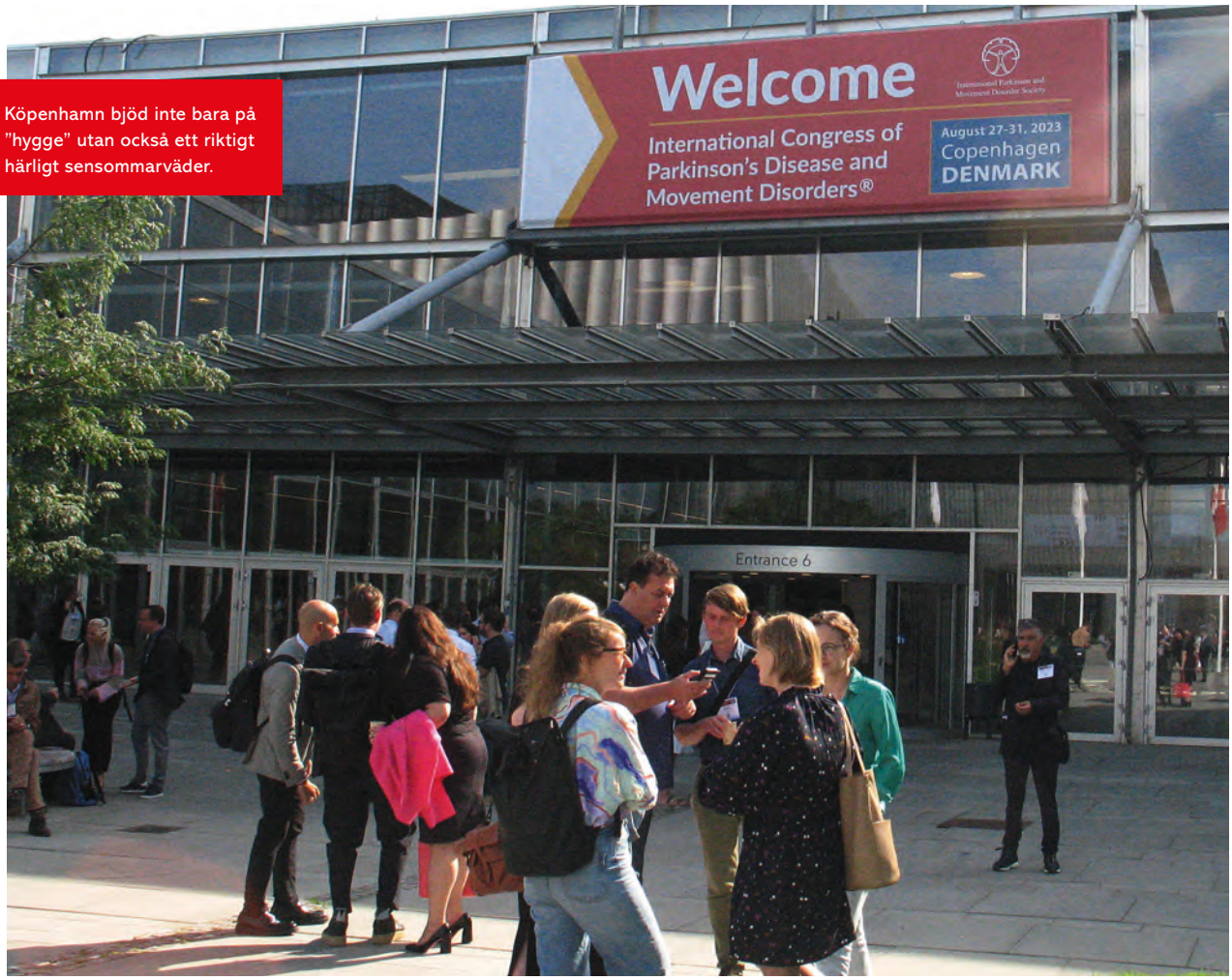
De subkutana levodopaberedningarna börjar göra sitt inträde, exempelvis Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/ml + 12 mg/ml, med TLVs godkännande i januari 2023 av denna vidareutveckling av duodopa. I skrivande stund osäkert om det fortfarande återstår medicintekniska godkännanden av den pumptekniska delen. Redan i slutet av förra året presenterades resultat i Lancet (Soileau MJ, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2022 Dec;21(12):1099-1109. Erratum in: Lancet Neurol. 2023 Mar;22(3):e5.)



THERAPETIC STRATEGIES FOR THE FUTURE

En intressant dragning av översikter, med nedslag visavi *cellulära receptorer, jonkanaler, enzymer, proteinaggregat, DNA* och *RNA* som potentiella angreppsmål i jakten på kritiska mekanismer i patogenesen vid sjukdomskomplexen. Antikroppar, små molekyler, gener, enzymer och peptider utgör ammunitionen i denna jakt. T-type Calcium^{2+} antagonister har nått lovande resultat i fas 2-studier vid essentiell tremor, fas 3-studie planeras. GLP-1-receptoragonister är exempel på peptider med mål på såväl jonkanal som receptorer. Exenatid planeras för fas 3-studie – förbättrade motor-scores i off och kusinen liraglutid som förbättrade non-motor-scores i fas 2. Glukocerebrosidas som enzymaktivator representeras av ambroxol. Här planeras fas 3-studier av GBA-orsakad parkinsonism som skiljer sig till sin fenotyp genom tidigare debut, snabbare förlopp och högre frekvens av kognitiv svikt. Ett flertal studier med ambroxol pågår i fas 2. Av **enzymstrategin** noteras också kinashämmare med syfte att minska LRRK2-effekter; *(BIIB122)* planeras för fas 2-studie. Andra små molekyler med syfte att minska kinashämmaraktivitet såsom c-Abl, ett tyrosinkinas med viktiga cellulära effekter; radiotinib i fas 2-studie vid Parkinsons sjukdom liksom vodobatinid testas inom Parkinsons sjukdom samt inom multipel systematrofi-området.

Inom området passiv immunisering på **aggregationssidan**



Köpenhamn bjöd inte bara på "hygge" utan också ett riktigt härligt sensommarväder.

testas i fas 2 prasinezumab i en 5-årig pågående open label-studie och inom den aktiva immuniseringsstrategin testas *UB-312* i små fas 2-studier visavi såväl Parkinsons sjukdom som multipel systematrofi.

Flera arbeten pågår med att sänka koncentrationerna av extra- och intracellulärt alfasynuklein med hjälp av små molekyler. Minzasolmin är ett sådant där fas 1- och fas 2-studier är initierade, god tolerabilitet har visats. Syftet är att minska felveckningen av alfasynuklein. I fältet **Translation modulators** har buntanetap – en liten molekyl med förmåga att hämma flera olika toxiska proteiner nu landat i en fas 3-studie på Parkinsons sjukdom.

Vid betraktelse av målbild på **proteinsidan** är glukocerebrosidas intressant. GBA-mutationer är som nämnts en kritisk gen för detta protein/enzym. I fas 1-studier har rekombinant glukocerebrosidas injicerats i putamen med MR-guidad ultraljudsresonansteknik hos parkinsonpatienter.

RNA-sidan representerades i denna föreläsning av transkriptionsmodulatorer för antioxidanter, omaveloxolone (MOXIe study), godkänd (i USA, februari 2023) för användning vid Friedrichs ataxi. Transkriptionsmodulatorn albuterol testas i fas 2 för att reglera gener för alfasynuklein. Redan 2003 visade sig detta (= salbutamol, sic!) öka levodopakänslighet och öka skelettmuskelmassa hos parkinsonpatienter.

De nya högintressanta antisense oligonukleotiderna (ASO) för att tysta utvalda partier av RNA har nyligen godkänts för behandling av ALS (Tofersen). Flera andra antisense oligonukleotider testas i tidiga faser vid Huntingtons respektive Parkinsons sjukdom.

Slutligen målmolekyl **DNA** – här testas vektorburna molekyler för direkt påverkan på sjukdomskyldiga delar av DNA-kedjan, såsom PR 001 mot GBA-genen och följaktligen testas mot GBA-parkison, AB 1001 injiceras bilateralt i striatum för reglering av cerebralt kolesterol. Cholesterol-24 hydroxylas är en bristvara hos patienter med Huntingtons sjukdom och försök görs nu med denna vektorburna gentransferering för att reglera "brain cholesterol".

Intravenös vektorburen injektion av UX701 syftar till påverkan på ATP7B-genen som spelar roll vid Wilsons sjukdom.

VARFÖR DENNA HÖGTEORETISKA PRIORITERING VID REFERAT FRÅN MDS 2023?

Detta är de framväxande målen och terapeutiska strategierna som kan förväntas i en nära framtid! GLP-1, alfasynuklein, GBA, LRRK2, c_abI visavi Parkinsons sjukdom; ASO, "splicing modifiers" för Huntingtons sjukdom. På banan finns nu godkända läkemedel med effekter på Friedrichs ataxi och ALS.

En viss frustration från patienter, organisationer och eko-



Bella Center är ett av Skandniaviens största mäss- och kongresscenter, på bekvämt avstånd från Kastrups flygplats.

nomisk/politiska bidragsgivare inför de utmaningar som finns när genombrott inom terapiområdet fortsatt är svårforcerade. Pedagogiska modeller enligt ovan där de olika målen och medlen beskrivs systematiskt för de intra- och extracellulära angreppsförsöken är på sin plats, inte minst för att få en ökad förståelse för grundforskningens villkor.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE

Kongressens sista dag ägnades delvis åt MDS nya globala inriktning. Olikheterna över kontinenterna är slående! Kanske mycket beroende på ökad uppmärksamhet på diagnostiken, åldrande befolkningar, ökad industrialisering (jämför ovan), förfinade kriterier för diagnoser, har den globala procentuella prevalensen ökat med 200 procent i Latinamerika, Nordafrika och Mellanöstern samt östra delarna av Asien mellan åren 1990 och 2019. (Ou et al 2019, Dorsey et al 2018). Kina är världens största producent av pesticider. Data saknas i stor utsträckning i Centralasien, centrala Latinamerika, subsahariska Afrika (SSA). Epidemiologiskt stora utmaningar att allokera resurser, identifiera populationsvariationer (nyligen visat att ett par loci är mycket överrepresenterade vid genomsekvensering av afrikanska populationer!)

Till den vardagsnära problematiken hör avsaknad av tillgång till levodopa, inte sällan saknas statliga subventioneringar. Oförmåga att delta i kliniska studier på grund av att den vardag många lever i innebär oförmåga att ta sig till studiecenter av olika orsaker. Endast 8 procent av forskningsdeltagarna inom Parkinsons sjukdom omfattas av icke-vita individer (michaeljfox.org).

I en atlas över länders resurser att hantera neurologiska sjukdomar har WHO delat in världen i sex regioner – många landsbygdsdominanta länder i tredje världen har 0 neurologer/100.000 invånare. I låginkomstländer är levodopa tillgängligt till 20 procent jämfört med 80–100 procent i höginkomstländer.

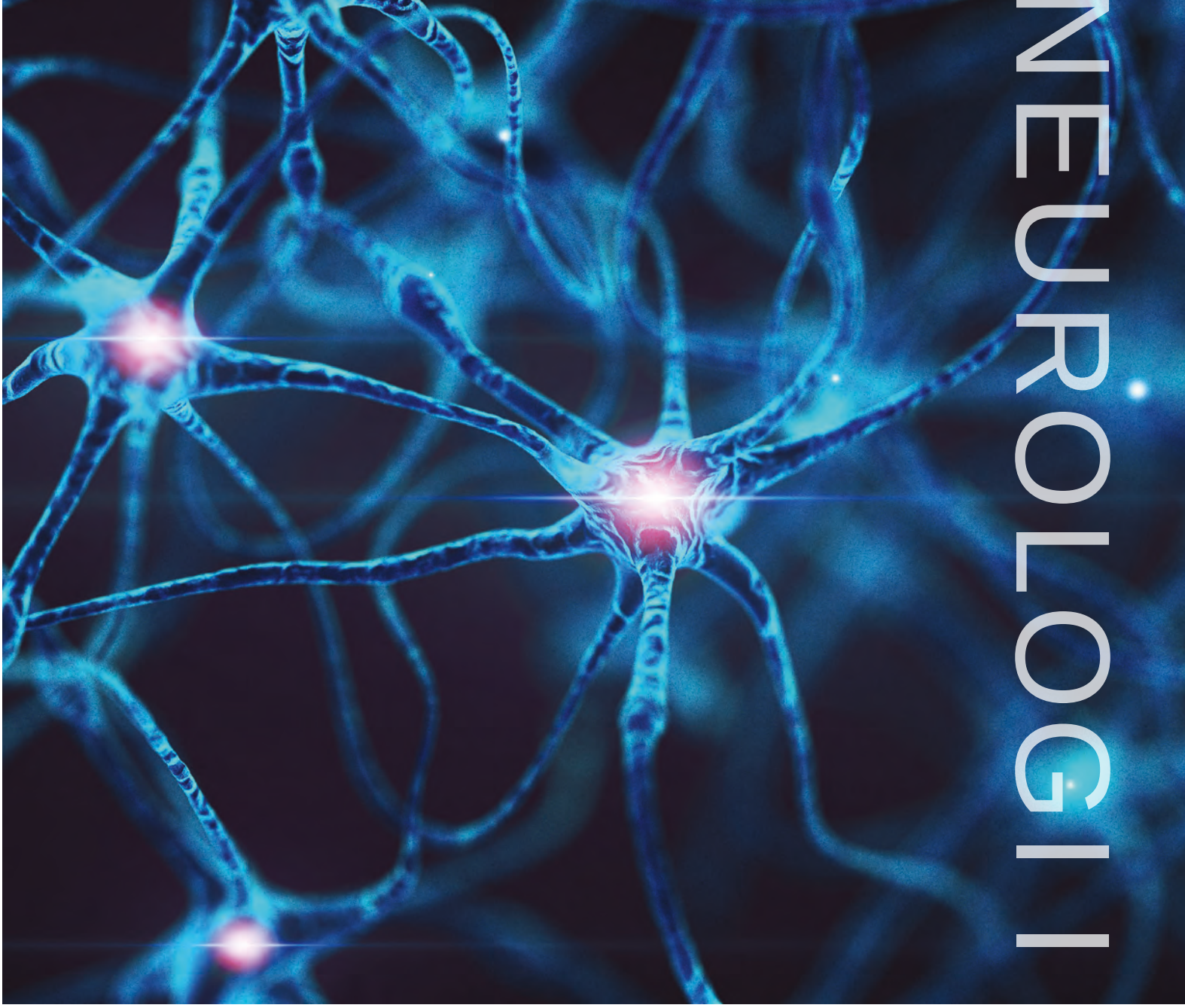
Telemedicinska insatser kan på sikt förbättra situationen: https://www.movementdisorders.org/MDS-Africa/Asynchronus-Consultations-for-Movement-Disorders.ht

En strålande redovisning med en perspektivförskjutning som kändes mycket nyttig.

Med dessa reflexioner avslutas härmed en kondenserad redovisning från ett inte så sällan svårforcerat fält med en globalt mycket omfattande ”burden of disease” för såväl patienter som anhöriga.



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD
Neurologiska kliniken,
Skånes Universitetssjukhus



NEUROLOGI I SVERIGE

DAGS FÖR **FORTBILDNING?**

På **neurologiisverige.se** hittar du utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården.

Anmäl dig till vårt populära nyhetsbrev på **neurologiisverige.se/prenumerera** eller scanna **QR-koden** så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Neurologi I SVERIGE

Neurologi i Sverige, c/o Convendum, Gävlegatan 16 |Box 6019| SE-102 31 STOCKHOLM
Nis@pharma-industry.se www.neurologiisverige.se

Artificiell intelligens & mänsklig hjärna

Artificiell intelligens (AI) i olika former finns redan här i vår vardag, men har på senare tid fått ett starkt fokus i nyhetsflöde och samhällsdebatt. I denna artikel av **Magnus Johnsson**, universitetslektor och docent i datavetenskap vid Malmö universitet, får vi en spännande insyn om hur artificiell intelligens fungerar jämfört med den mänskliga hjärnan.



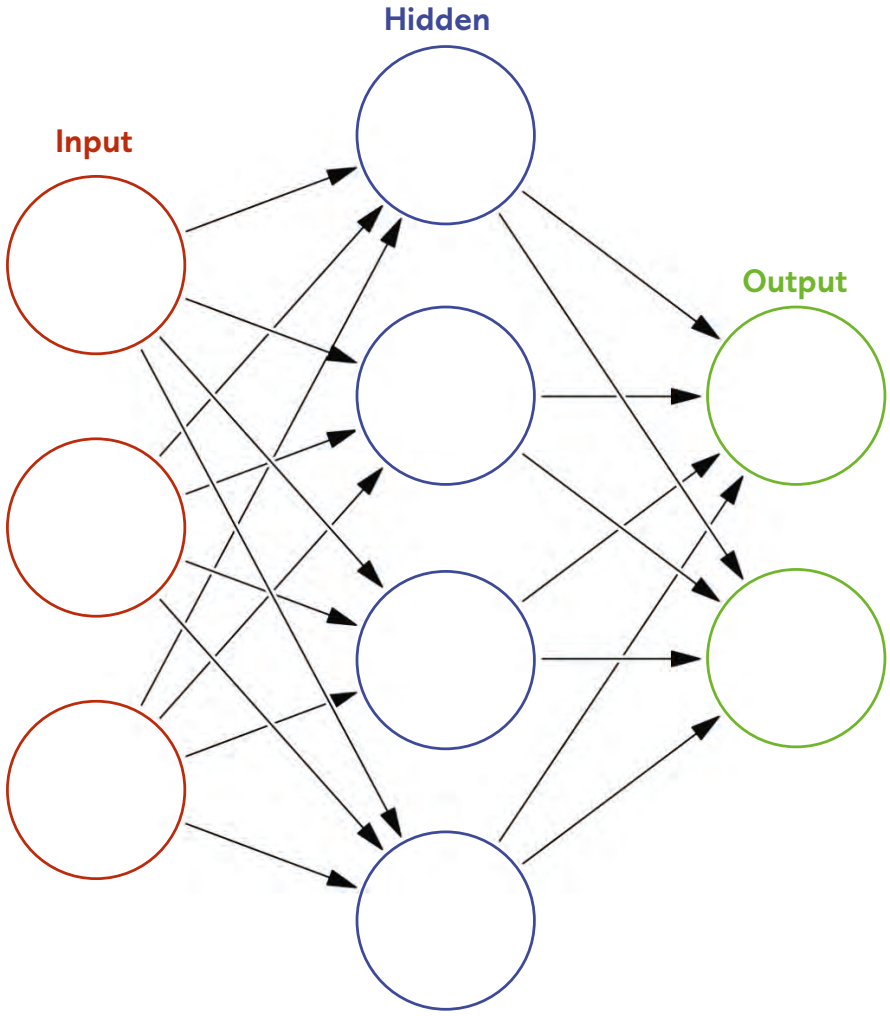
Människan har i alla tider försökt förstå hur det kan komma sig att vi kan tänka, känna, uppleva och manipulera vår omvärld. Detta har efterhand resulterat i en mängd olika perspektiv, skolor och områden, till exempel filosofi, kognitionsvetenskap, psykologi och neurovetenskap som mer systematiskt, men med lite olika infallsvinklar, försöker svara på dessa frågor.

Artificiell intelligens – AI – går bortom detta och försöker skapa mekanismer som helt eller delvis reproducerar vissa av dessa förmågor. Precis vilka beror lite på vem man frågar och hur området avgränsas. Vad som menas med AI är därför inte helt enkelt att definiera. Detta beror delvis på att begreppet ”intelligens” som sådant inte är enkelt att ge en klar och av alla accepterad definition. För AI kompliceras det ytterligare genom att olika forskare och praktiker har olika uppfattningar om vad som är bra utgångspunkter och tillvägagångssätt för att åstadkomma AI. Ett vanligt synsätt är dock kortfattat att inom AI studeras hur man kan skapa maskiner – i praktiken vanligtvis datorprogram – som är kapabla till sådant som skulle kräva intelligens om en människa skulle göra det.

ETT TVÄRDISCIPLINÄRT OMRÅDE

AI är ett starkt tvärdisciplinärt område och idéer, perspektiv och tekniker har lånats in från många områden, bland annat filosofi, matematik, ekonomi, neurovetenskap, psykologi, datavetenskap och lingvistik. En följd av detta är att ett antal olika sätt att närma sig problemet med att implementera AI har utkristalliserats. Standardförfarandet när man utvecklar ett program som kan spela schack eller andra brädspel baseras till exempel på spelteori (matematik och ekonomi) där programmet söker efter det bästa draget under antagandet att motståndaren också spelar


766.71
614.00



Ett artificiellt neuronnät är en sammankopplad grupp noder, likt det stora nätverk av neuroner i en hjärna. Varje nod i bilden representerar en artificiell neuron och en pil representerar en koppling från utdatan av en neuron till indatan av en annan neuron.

optimalt, medan de bästa programmen för bildigenkänning i dag baseras på AI-metoder som hämtat sin inspiration från neurovetenskapen.

Vi har på senare tid fått se ett starkt fokus på AI och maskininlärning, som är ett delområde inom AI, i nyhetsflödet och den samtida debatten. Som så många gånger tidigare lyfts en ny teknologi fram som både frälsare och förgörare. Egentligen är AI dock inte något nytt område, utan har växt fram under de senast cirka sjuttio åren. Det som satt fokus på det under senare tid är vissa ”genombrott” när det gäller till exempel bildigenkänning och chatbottar.

Faktum är att dessa ”genombrott” inte är en konsekvens av i första hand några nya principiella insikter, utan mer beror på att man nu på grund av betydligt mer data och kraftfullare hårdvara har kunnat skala upp tillämpningen av vissa AI-metoder som har varit kända i flera årtionden. Det är i första hand artificiella neuronnät det handlar om.

Artificiella neuronnät är en hel klass av algoritmer som är mer eller mindre inspirerade av naturliga neuronnät. Jag ska här beskriva hur ett enklare sådant kan fungera i princip, samtidigt som jag jämför med ett naturligt neuronnät. Liksom naturliga neuronnät består ett artificiellt neuronnät av ”neuron” (det vill säga matematiska modeller) som är sammankopplade med varandra. Insignalerna till ett neuron i ett naturligt neuron motsvaras i ett artificiellt neuronnät av indata i form av reella tal. Synapserna i ett naturligt neuronnät motsvaras i sin tur av parametrar, det vill säga ytterligare reella tal, kallade vikter. Varje neuron kan ha flera indata och dessa summeras efter att de har multiplicerats med sina respektive vikter. Om den viktade summan överstiger ett tröskelvärde så ger neuronet en utsignal (=1), annars 0 som kan ses som motsvarigheten till ingen utsignal (av skäl som har att göra med implementationen av inlärningen i artificiella neuronnät approximeras denna ”trappfunktion” i praktiken med en snarlik matematisk funktion som är differentierbar, till exempel en så kallad sigmoidfunktion). Detta motsvarar, i en abstrakt mening, uppbyggandet och propageringen av en aktionspotential i neuronen i ett naturligt neuronnät. I ett naturligt neuronnät är modifikation av synapsernas egenskaper en avgörande komponent vid inlärning. I ett artificiellt neuronnät motsvaras detta av en modifikation av vikterna. Modifikationen av vikterna bestäms av en inlärningsalgoritm som försöker ändra vikterna i neuronnätet givet en uppsättning träningsdata (som består av exem-

> *Detta motsvarar, i en abstrakt mening, uppbyggandet och propageringen av en aktionspotential i neuronen i ett naturligt neuronnät.*

> *Dessutom finns det ett värde genom att vi lär oss om naturlig kognition inte enbart genom ett analytiskt tillvägagångssätt, utan även genom syntes, det vill säga genom att försöka skapa den artificiellt.*

pel på indata och motsvarande korrekt utdata). Vikterna i neuronnätet modifieras av algoritmen på ett sådant sätt att felet mellan den faktiskt producerade utdatan och den korrekta utdatan för hela träningsmängden minimeras.

I moderna artificiella neuronnät är neuronen ofta arrangerade i många lager, där varje lager, givet riktningen på informationsflödet, utvecklar representationer på en högre ”abstraktionsnivå” Motsvarigheter till detta finner vi i hjärnan, till exempel ventrala och dorsala synströmmarna. En oro som finns hos en del debattörer är att AI snart ska gå bortom och bli överlägsen mänsklig intelligens. Faktum är att detta redan skett för länge sedan, inom snäva domänspecifika områden. Exempelvis räknar en kalkylator snabbare än människor, och för de allra flesta av oss kan upplevelsen av att spela schack mot en schackdator jämföras med känslan av att försöka springa ikapp med en motorcykel. Man kan skilja på AI som är mer eller mindre domänspecifik eller mer generell AI.

DOMÄNSPECIFIK AI OCH GENERELL AI

Domänspecifik AI löser ett snävt AI-problem. Ett program som kan spela schack, men inget annat, är ett exempel på detta. Generell AI innebär en mer generaliserad förmåga att lösa problem, som kräver intelligens inom många domäner, såsom en människa kan. Förutom domänspecifik AI och generell AI kan man föreställa sig allt däremellan, och hypotetiskt bortom generell AI på en mänsklig nivå, det vill säga super-generell-AI. Faran nu sägs vara att vi har genombrott inom AI som är mindre domänspecifik, alltså mer generell. Detta beror förmodligen till stor del på de chatbottar som dykt upp den senaste tiden med en till synes imponerande och bredare förmåga. Denna förmåga beror dock inte i första hand på några principiella genombrott, utan på en uppskalning av algoritmer (såsom artificiella neuronnät) som i princip varit kända i årtionden, där man använder maskininlärningsalgoritmer som tränats på stora delar av den data som finns på internet.

Det är skalan som bländar, men de problem som finns hos dessa chatbottar – till exempel att man inte kan lita på om svaren är korrekta eller om chatbotten ”hallucinerar” ett felaktigt svar som är tillsynes trovärdigt för den som inte har expertkunskap på området, till exempel för att man ställt frågor som extrapolerar utanför träningsmängden – kommer inte att kunna lösas enbart med mer av samma metoder.

Frågan är då hur man går vidare för att skapa en generell AI, om detta är önskvärt och om det ens går. Detta är nämligen inte självklart. Till exempel har Landgrebe och Smith (2023) gett en mycket omfattande argumentation för att även om generell intelligens hos människan helt och hållet är en konsekvens av hjärnans materiella struktur och funktion, så är det av matematiska skäl inte möjligt att modellera den på en sådan nivå som möjliggör generell AI.

En annan aspekt på problemet som inte är helt förstådd är det mänskliga medvetandet. Om det är avgörande för en generell AI att ha ett subjektivt medvetande (qualia) är oklart. Och eftersom problemet med medvetandet inte tillfullo är förstått, är det av det skälet oklart om det ens i princip går att implementera en generell AI. Penrose (1989) argumenterar till exempel för att mänskligt medvetande är icke-algoritmiskt och om det är korrekt, så går det inte att implementera på en dator. Det finns åtminstone anledning att inte helt utesluta att om vi som människor har ett subjektivt medvetande (det finns argument för att vi inte har det, fastän vi tror det), så är det inte orimligt att tänka sig att det har en funktion som ger oss en bättre överlevnadsförmåga, och att det kanske är avgörande för generell intelligens.

Huruvida jag tror på dessa argument mot generell AI eller inte låter jag vara osagt. Oavsett så finns det ett värde i att forska om generell AI, eftersom AI-tillämpningarna som erhålls på vägen och som redan uppnåtts är landvinningar som har stort värde och som har stor potential till positiva förändringar för våra liv och för världen. Dessutom finns det ett värde genom att vi lär oss om naturlig kognition inte enbart genom ett analytiskt tillvägagångssätt, utan även genom syntes, det vill säga genom att försöka skapa den artificiellt. Särskilt om man använder sig av ett biologiskt inspirerat tillvägagångssätt.

För att gå vidare i utvecklingen mot generell AI eller åtminstone mer generella AI-system så är mitt tillvägagångssätt att, liksom när det gäller artificiella neuronnät, inspireras av biologin och naturen för att koppla ihop ett flertal artificiella neuronnät till mer sammansatta arkitekturer. Detta tillvägagångssätt bygger på ett antal biologiskt inspirerade principer som jag tror är väsentliga för att efterlikna olika förmågor i däggdjurshjärnan, såsom perception, förväntningar, inre föreställningar, minne, förmåga att representera nya begrepp och att föreställa sig fiktiva och även omöjliga föremål. Jag utvecklar detta i Johnsson (2022).



MAGNUS JOHNSSON
Universitetslektor och docent i datavetenskap, fil dr i kognitionsvetenskap, Malmö universitet
magnus.johnsson@mau.se & magnus@magnusjohnsson.se

Referenser

Johnsson M (2022). Perceptions, Imagery, Memory and Consciousness, Polish Journal of Science and Philosophy. Philosophical and Interdisciplinary Studies. ISSN 2545-1936.

Landgrebe J & Smith B (2023). Why Machines Will Never Rule the World, Routledge, ISBN 978-1-032-31516-4.

Penrose R (1989). The Emperor's New mind: Concerning Computers, Minds and The Laws of Physics, Oxford University Press, ISBN 0-19-851973-7.

World Congress of Neurology

Montreal 15–19 oktober

Den 26:e World Congress of Neurology ägde rum i Montreal, Kanada, men också online. Detta WCN erbjöd ett spännande program inom det breda området neurologi, från tropisk neurologi till molekylär genetik. På plats fanns **Per M Roos**, Karolinska Institutet och S:t Görans Sjukhus, och han bidrar med denna sammanfattning.

Det var ingen överdriven anhopning av svenska neurologer vid World Congress of Neurology i Montreal 15–19 oktober 2023. Jag räknade till två stycken, undertecknad och Dr Gonzales-Ortiz från Sahlgrenska Universitetssjukhuset, vi presenterade efter varandra i Hall 519A på måndagen under rubriken *Stroke/MS and demyelinating diseases*. ”Clustering” var annars ett återkommande tema under kongressen där balansen mellan genetiska och miljökemiska orsaker till neurologisk sjukdom i världen diskuterades flitigt.

Var fanns då de svenska yngre forskande neurologerna? Var fanns de tätt sammanhållna forskargrupperna från de svenska universitetsklinikerna, ivriga att dela sina senaste resultat? Man kan spekulera i orsakerna till denna frånvaro: Det kan vara miljöhänsyn, det kan vara enklare att försöka delta online eller det kan helt enkelt vara för dyrt. Det kan också vara ett nytt och stabilt predikament post-covid att inte resa på kongress överhuvudtaget.

WCN organiserades av World Federation of Neurology (WFN) och samlade cirka 900 delegater på plats och drygt 3.000 betalande via den virtuella plattformen. Ungefär etthundra nationer var representerade och WFN:s president **Wolfgang Grisold**; Österrike, uttryckte i sitt välkomsttal en förhoppning om att denna kongress skulle vara ett återtag till gamla kongressrutiner, där vi möts på plats och knyter nya kontakter i personliga möten. Lokalen var den föga charmerande, Palais de Congres i Montreal, ett slags Älvsjömässan i storformat med drag av flyghangar.

DIABETESNEUROPATI

Dr **Eva Feldman**, USA, diskuterade diabetesneuropati i sin Fulton lecture (John Fulton, 1899–1960, en av neurofysiologins förgrundsgestalter) och beskrev denna neuropati som en global epidemisk katastrof som belastar USA:s ekonomi med cirka 6 miljarder USD per år. Hon fokuserade på Afrika/Sydostasien/Sydamerika där ökningstakten varit som högst, med exemplet Nigeria där 75 procent av dem med typ 2-diabetes har samtidig neuropati. I Kina har cirka 10 procent av befolkningen typ 2-diabetes och av dessa har ungefär 10 procent diabetesneuropati. Det blir många fotsår, menade hon. Blodsockerkontroll ensamt är inte tillräckligt för att komma till rätta med dessa problem utan det behövs globalt ett bredare grepp på alla aspekter av det metabola syndromet. Feldman slog ett slag for fleromättade fettsyror som i råttstudier visats öka antalet mitokondrier i nervceller och därmed bidra till att läka inducerad diabetesneuropati.

AMYOTROFISK LATERAL SKLEROS, ALS

ALS var förvånande sparsamt representerat bland föredragen och någon aktuell diskussion kring vad som orsakar ALS lyckades jag inte hitta. En halvtimme var avsatt till Dr **Merit**



”Clustering’ var annars ett återkommande tema under kongressen där balansen mellan genetiska och miljökemiska orsaker till neurologisk sjukdom i världen diskuterades flitigt.

Cudkowicz, USA, som på temat Advances in ALS Therapies talade om dagsläget för kliniska prövningar av nya preparat avsedda att vända förloppet vid ALS. Hon beskrev Riluzole, Radicava och Relyvrio för sporadisk ALS och Tofersen for SOD1-associerad ALS som etablerade terapier och förklarade att marknaden för "nya terapier" exploderat de senaste två åren och att det nu finns cirka 300 läkemedelsbolag aktiva på ALS-marknaden. Samtidigt noterade hon att inget läkemedel som stoppar ALS eller som vänder förloppet existerar detta år 2023. Man har lärt sig från onkologin att få fart på omsättningstakten för nya farmaka och skapat en plattform för gemensamma läkemedelsprövningar där infrastrukturen kring prövningarna kan återanvändas, detta som svar på krav från patientorganisationer om snabba godkännanden av nya behandlingar. En annan trend var att kombinera två redan testade substanser till kombinationspreparat, även dessa med tveksam effekt. "Early approval" var nyckelordet där resultat från fas 2-studier snabbt läggs till grund för fas 3. Man kan fundera om detta accelererande maskineri verkligen kommer att leda fram till en effektiv behandling av ALS.

MULTIPEL SKLEROS, MS

På tema MS diskuterade Dr **Douglas Arnold**, Kanada, MS-lesionernas radiologi och kemi. Han framhöll förekomsten av små lesioner i grå (sic!) substans vid MS och visade hur de ökar under förloppet och till slut vid obduktion upptar en större volym än vit substans-skadorna. Hans huvudbudskap var att flera olika typer av patologier samverkar vid sidan av de vanliga placken i vit substans. Långsamt expanderande lesioner kan nu visualiseras med sofistikerade MR-sekvenser, de korrelerar till kliniskt sjukdomsstadium och de är relativt oåtkomliga med sjukdomsmodifierande terapier. Evobrutinab hade dock möjligen en viss effekt på dem. Vid så kallade rim phase-lesioner har järn (Fe) detekterats i periferin (the rim) av lesionerna. Betydelsen av Fe i relation till patogenes vid MS bör ej underskattas.[1]

SVENSKA PRESENTATIONER

Dr **Danuta Wasserman**, Karolinska Institutet, World Psychiatric Association, gjorde en erfaren genomgång av psy-



> Västra Finland har en av de högsta MS-prevalenserna i världen och sura sulfatjordar förekommer både i Sverige och Finland, framför allt längs Bottenvikens kustlandskap.

kiatrins relation till neurologin genom åren med ambitionen att riva murarna mellan våra discipliner. Hennes expertis ligger inom suicidologi och depression och hon konstaterade att ca 13% av världens befolkning lever med mental ohälsa, demens exkluderat, samtidigt som endast 2% av världens samlade hälsobudget går till psykiatrin. Man behöver anlägga ett livsperspektiv på problematiken då de flesta debuterar med psykiatrisk sjukdom i tonåren. Hon refererade egna studier på stora grupper ungdomar i Europa där riskfaktorer som rökning/alkohol/droger/frånvaro av fysisk träning/brutna sömnmönster och minimal bokläsning var massivt förekommande.[2]

Jag talade om uppkomsten av multipel skleros ur ett geokemiskt perspektiv – kan ses här player.vimeo.com/video/876016636 – och beskrev hur sulfatjordar i västra Finland producerar svavelsyra när de exponeras för luftens syre och hur denna starka syra löser ut neurotoxiska metaller till den omgivande vattenmiljön, vilket exponerar människor och djur. En slående överlappning mellan den geografiska utbredningen av MS och utbredningen av de sura sulfatjordarna kan noteras.[3] Västra Finland har en av de högsta MS-prevalenserna i världen och sura sulfatjordar förekommer både i Sverige och Finland, framför allt längs Bottenvikens kustlandskap.

Dr **Fernando Gonzales-Ortiz**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, diskuterade markören brain-derived-tau och möjligheten att använda den för att bedöma prognos efter stroke behandlad med trombektomi. Han visade att koncentrationerna av detta specifika tau vid ankomst till sjukhuset var signifikant högre i den grupp patienter som senare presterade dåligt i funktionella skattningsskalor efter nittio dagar och drog slutsatsen att mätning av brain-derived tau är ett användbar prognostiskt verktyg även inom strokevård. Resultaten bygger på tidigare fynd i relation till neurodegeneration för denna biomarkör.[4]

ENVIRONMENTAL NEUROLOGY

Näst sista dagen något undanskymt gick ett seminarium om environmental neurology som fokuserade på global uppvärmning, luftföroreningar och miljökemiska förändringar som orsak till sjukdom i nervsystemet. Dr **Mohammad Wasay**, Pakistan, citerade Albert Einstein och lade en bred definition på begreppet "environment": Environment is everything that is not me. Med denna breda definition blir hela luft-



> Med denna breda definition blir hela luftrummet och luften vi andas endast en avgränsad men nog så viktig del av The Environment.

rummet och luften vi andas endast en avgränsad men nog så viktig del av The Environment. Luftföroreningar beräknas bidra till cirka tolv miljoner människors död årligen relaterat till i första hand stroke, men också hjärtinfarkt, lungsjukdom och cancer. Exponering för luftburna partiklar i storleksordningen 2,5 µm (PM2,5) ökar risken för stroke. Dr Wasay beskrev nya data som definierade inhalation av luftburna partiklar som den viktigaste bidragande orsaken till stroke och noterade att Sydostasien är den mest luftförorenade regionen i världen. Luftkvaliteten förbättrades i Pakistan under covid-pandemin vilket ledde till färre dödsfall i stroke. För framtiden rekommenderade han en luftkvalitetsmätare i varje mobiltelefon för att samla stora datamängder och kunna relatera respiratorisk exponering till hjärtkärlsjukdom och död i stroke.

Dr **Gustavo Roman**, USA, diskuterade luftföroreningarnas betydelse för uppkomsten av Alzheimers sjukdom. Både PM2,5 och ultrafine particles (<1,0 µm) kan spåras till utsläpp från förbränningsmotorer i trafikflyg och bilar, men också kolpartiklar och metaller/metalloxider som sitter fast på ytan av dessa kolpartiklar bidrar till oxidativ stress, neuroinflammation och neurodegeneration när de inhaleras och sprids till nervsystemet. Särskilt ultrafine particles invaderar via lamina cribrosa i näshålan och via lungorna både den systemiska cirkulationen och den lymfatiska cirkulationen och dessa partiklar har återfunnits i frontalloben och i luktbulben i hjärnan. Dr Roman diskuterade i detalj den glia-lymfatiska cirkulationen av cerebrospinalvätska under deltasömn och menade att lång tids exponering för ultrafine particles leder till en blockering av denna för hjärnan kritiska cirkulation, med anhopning av amyloid som följd.[5] Slutsatsen blev att exponering för dessa partiklar leder till demenssjukdom.

Symposiet environmental neurology organiserades av Environmental Neurology Specialist Group (ENSG) inom WFN med Dr Roman som avgående president och Dr Peter Spencer, USA, som ny ledare för gruppen. Jag passade på att gå med i ENSG och den som vill göra detsamma kan kontakta spencer@ohsu.edu.

Nästa anhopning av neurologer från ett hundratal av världens länder inträffar den 12–16 oktober 2025 i Seoul, Sydkorea.



PER M ROOS
MD PhD, specialist i neurologi och klinisk neurofysiologi, Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska Institutet, överläkare, Fysiologiska kliniken, S:t Görans Sjukhus, Stockholm
per.roos@ki.se

Referenser

1. Dusek P, Hofer T, Alexander J, Roos PM, Aaseth JO. *Cerebral Iron Deposition in Neurodegeneration.* Biomolecules. 2022;12(5):714.

2. Wasserman D, et al. School-based suicide prevention programmes: *the SEYLE cluster-randomised, controlled trial.* Lancet. 2015;385(9977):1536-44.

3. Åström ME, Roos PM. *Geochemistry of multiple sclerosis in Finland.* SciTotalEnviron. 2022;841:156672.

4. Gonzalez-Ortiz, F et al. *Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer´s disease-type neurodegeneration.* Brain. 2023;146(3):1152-1165.

5. Hussain R, Graham U, Elder A, Nedergaard M. *Air pollution, glymphatic impairment, and Alzheimer's disease.* Trends Neurosci. 2023;46(11):901-911.



EEG, EMG och neurografi är basen i den kliniska rutinen. EEG används framför allt vid epilepsidiagnostik.

Klinisk Neurofysiologi lyckades arbeta undan köerna

Lagarbete mellan olika yrkesgrupper skapar hörnstenarna hos Klinisk Neurofysiologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Specialist- och ST-läkare, biomedicinska analytiker, ingenjör och sekreterare arbetar tillsammans med neurofysiologisk diagnostik, undervisning och forskning.

Enhetschefen Sara Arani brinner för ledarskap och att utveckla verksamheter. Då hon anslöt till Klinisk Neurofysiologi 2021 hamnade kortare väntetider direkt i fokus. Till KNF kommer patienter för att undersöka funktionen i nervsystem eller muskulatur och 2021 stod 989 personer i kö för elektromyografi – EMG.

– Ja, det var alldeles för långa köer. Utmaningen är att det är en stor organisation och att vi måste arbeta i linje i olika led. Jag har tidigare jobbat i det privata näringslivet och där är det ett mer övergripande beslutsfattande; här använder vi skattemedel och beslut måste godkännas på olika nivåer.

Förändrade scheman, en storsatsning på antalet läkartjänster för specialistutbildning (ST) och skärpta kriterier för remisser och snabbare svarsrutiner var några av åtgärderna som vidtogs. Kortsiktigt gjordes en schemaläggning fokuserad på elektromyografi för att arbeta undan kön. Även personalens schema effektiviserades för att minska sårbarheten vid frånvaro.

– Vi har lyckats hitta vägar på olika nivåer och lösningen har varit åtgärder på flera olika plan, exempelvis fler specialister, schemaändringar, retur av inaktuella remisser, uppstyrning av kriterier för remissacceptans och externa utförare. Nu är jag väldigt stolt över att vi faktiskt är i fas och har arbetat undan köerna. Vi har målet att en undersökning ska ske max fyra veckor efter bokning och remittenter ska ha svar inom två veckor. Vår ledningsgrupp möts varje vecka för att ha koll på hur vi ligger till och vi kommunicerar ut alla beslut, säger Sara Arani.



Enhetschef Sara Arani anslöt till Klinisk Neurofysiologi 2021.

ALLA REGIONENS SPECIALISTER OCH ST-LÄKARE

Klinisk Neurofysiologi har verksamhet vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, på Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus och för inneliggande patienter vid Mölndals sjukhus. Man ansvarar för neurofysiologisk diagnostik inom Västra Götalandsregionen, och alla regionens neurofysiologiska specialist- och ST-läkare arbetar på avdelningen. Alla typer av neurofysiologiska undersökningar utförs med metoder som oftast innebär registrering av elektriska signaler från hjärna, ryggmärg, perifera nerver eller muskler. EEG, neurografi och elektromyografi är de vanligaste undersökningarna, och exempel på diagnosområden är epilepsi, akuta komatillstånd, neuromuskulära sjukdomar och perifer neuropati. I dagsläget minskar antalet EEG-undersökningar, medan efterfrågan på övervakningen vid operationer samt undersökningar av perifera nerver och muskler ökar.

Överläkare Anders Hedström har varit verksam inom organisationen i 40 år. Han säger att det varit en ambition att anställa personal utanför det egna sjukhuset för att skapa nytänkande och samla erfarenheter. Lucas Cleeve som är överläkare, sektionsledare och medicinskt ansvarig har rekryterats från Karolinska Universitetssjukhuset.

– För ett par år sedan var vår vardag ett tröstlöst kämpande med för små resurser och långa köer. Det påverkade alla: Patienter och anhöriga, inremitterande läkare och verksamheter och vår arbetsmiljö. Framför allt fick sekretariatet och chefer ta emot mycket ilska och frustration från förtvivlade patienter och anhöriga. I dag har vi teamarbete med bra sammanhållning. Vi har naturligtvis utmaningar som ökad efterfrågan på framför allt avancerad diagnostik och ökade kostnader, otillräcklig kapacitet och resurskrävande ST-läkarutbildning, men vi kan erbjuda undersökningar med kort väntetid och hög kvalitet till de patienter som bäst behöver neurofysiologisk diagnostik.



– Det har varit en ambition att anställa personal utanför sjukhuset för att skapa nytänkande och samla erfarenheter, säger överläkare Anders Hedström.

> För ett par år sedan var vår vardag ett tröstlöst kämpande med för små resurser och långa köer.



Lucas Cleeve, överläkare, sektionsledare och medicinskt ansvarig.

BLIVIT ORDNING

Som en tekniskt intensiv specialitet utförs undersökningarna i dag bättre än förr och man kan göra mer. Som ett resultat har inflödet av remisser ökat. Samtidigt är undersökningarna mer tidskrävande. Totalt analyserar, bedömer och besvarar Klinisk Neurofysiologis specialister nästan 10.000 remisser per år. Allt görs manuellt.

Anders Hedström säger att de regionala riktlinjerna varit till stor hjälp för att strukturera de remisser som kommer in. Är de rätt underbyggda eller tillför de inget för patienten. Sedan en tid tas i stort sett enbart remisser emot från specialistsjukvården

– Riktlinjerna har skapat ordning och remisser tas inte emot från primärvården. Vi har också jobbat mycket med att standardisera undersökningar utifrån frågeställning och patientens symtom. Våra biomedicinska analytiker har fått mer ansvar och arbetar tätt tillsammans med läkarna vilket gör oss mindre sårbara. I dag arbetar de till stor del självständigt med remissbedömning och utför undersökningar som de själva kan skräddarsy.

– Digitaliseringen av enhetens undersökningar ger ett mer detaljerat underlag för diagnostik och ökar precisionen, men analyser av digitala undersökningar tar ofta mer tid än vad analoga gjorde. Samtidigt har digitaliseringen inneburit att avstånden mellan länssjukhusen och oss bara är ett knapptryck bort. Ett akut EEG från Skövde kommer till oss omedelbart via datanätet – jämför det med en pappersregistrering som för 20 år sedan levererades efter två timmar med taxi, säger Anders Hedström.

ARBETAR SJÄLVSTÄNDIGT

Avdelningens biomedicinska analytiker (BMA) arbetar tillsammans i den ena av avdelningens två korridorer, omgivna av undersökningsrum. De arbetar mycket självständigt och utför alla basundersökningar, förutom elektromyografi som görs av läkare. Det tar ungefär ett år innan biomedicinska ana-



Vid EMG registreras muskelaktivitet med hjälp av nålar för att kunna bedöma hur den motoriska enheten fungerar.

lytiker kan utföra basundersökningar självständigt och flera år innan man är färdigutbildad att utföra specialundersökningar.

EEG och neurografi är basen i den kliniska rutinen. EEG används framför allt vid epilepsidiagnostik och registrerar hjärnans elektriska aktivitet, medan neurografi och elektromyografi ser på ledningsförmågan i perifera nerver. Myeliniserade nervers motoriska och sensoriska funktion undersöks genom att en svag stöt ges med en ytelektrod, och då nervledningshastigheten mäts går det att upptäcka eventuella skador och sjukdomar. Elektromyografi, där muskelaktivitet registreras med hjälp av nålar i musklerna, används för att bedöma hur den motoriska enheten fungerar.

– Våra biomedicinska analytiker har blivit experter på att utföra undersökningarna. Sedan granskar och bedömer läkaren undersökningsdata, säger sektionsledaren Annika Björkenor.

Klinisk Neurofysiologi ansvarar för kursen Diagnostisk neurofysiologi som ingår i biomedicinska analytikerprogrammet, och Annika arbetar en viss del av sin tid med utbildningen. Hon är också schemaansvarig och planerar gemensamma scheman för läkare och biomedicinska analytiker. På så sätt blir avdelningen mer flexibel och resurserna kan utnyttjas på bästa sätt.

– Det finns ett tiotal olika undersökningsmetoder på Klinisk Neurofysiologi och remissinflödet varierar över tid vilket gör att köerna kan öka periodvis. Då gäller det att bevaka remissinflödet och anpassa planering och bokning efter de resurser som finns på plats. Varje arbetsdag är en ny utmaning, men genom att vara på tårna och kunna omprioritera vad vi gör och hur vi samarbetar så löser vi det oftast tillsammans. Ibland måste vi tillfälligt välja bort andra arbetsuppgifter och det absolut sista steget för att lösa bemanningen är att boka av patienter, säger hon.



– Våra biomedicinska analytiker har blivit experter på att utföra undersökningar. Sedan granskar och bedömer läkaren undersökningsdata, säger sektionsledaren Annika Björkenor.

Simon Sjölund, biomedicinsk analytiker.



Foto: KNF



Göran Pegenius, biomedicinsk analytiker.

> **Biomedicinska analytiker och specialistläkare från KNF övervakar patienter vid ortopediska och neurokirurgiska operationer med intraoperativ neurofysiologisk monitorering.**

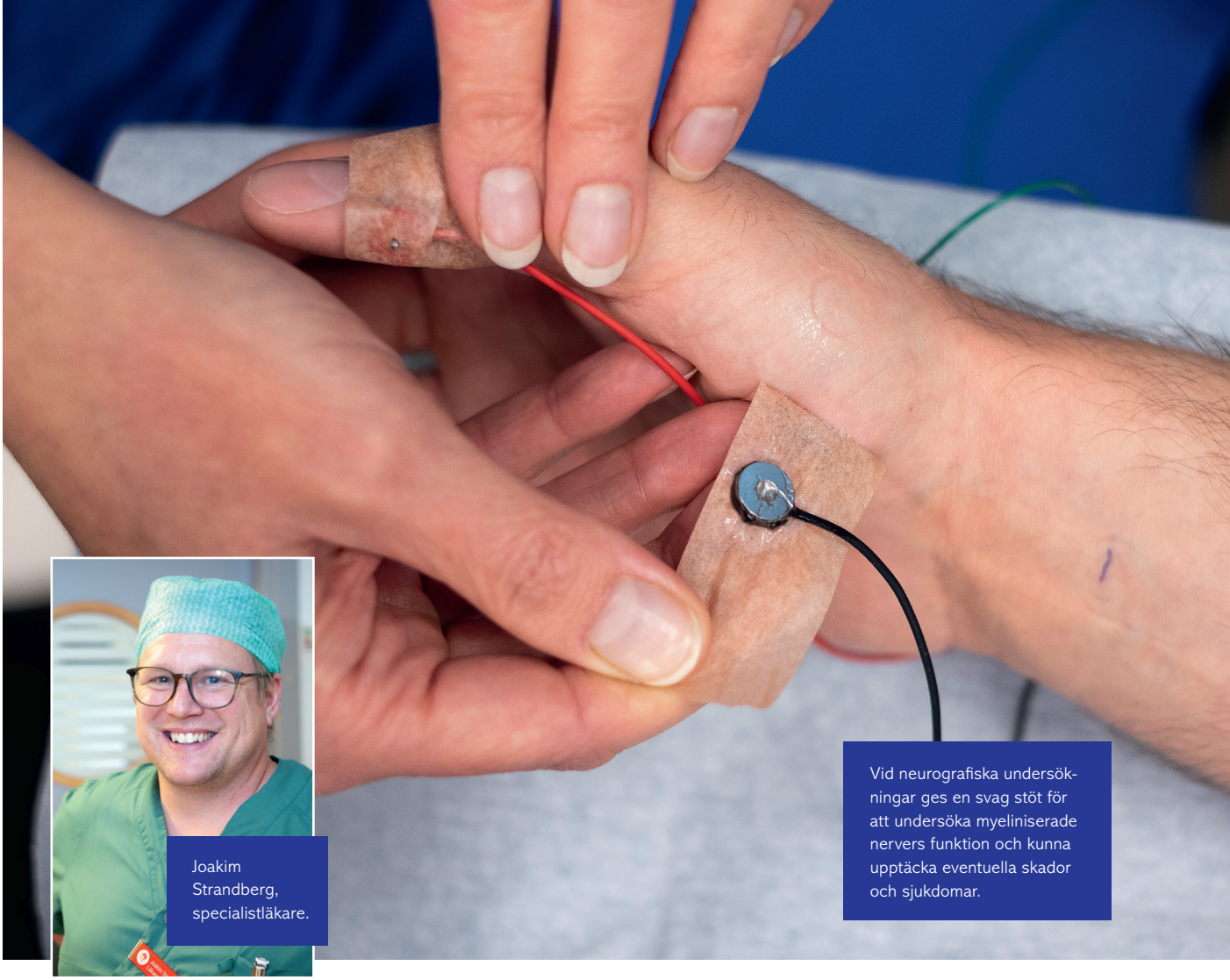
FÖRÄNDRADE OCH FÖRDJUPADE UPPGIFTER

Vid ett av borden sitter den biomedicinska analytikern Simon Sjölund. Han säger att yrkesgruppen har fått förändrade och fördjupade uppgifter och en mer specialiserad bedömningsmatris. Enhetens tolv biomedicinska analytiker har också börjat nischa sig mot de tre olika områdena operation, epilepsiutredningar och som han själv, synelektrofysiologiska undersökningar.

– Det gör att vi kan täcka upp för varandra vid sjukdom, framför allt då vissa har dubbla specialiteter. Vid synfysiologiska undersökningar ser vi på näthinnefunktionen och synnerven och stöttar hela regionens ögonmottagningar. Efter undersökningen förser vi ögonläkarna med undersökningsdata. Vi har en bra dialog med specialister och ST-läkare och får alltid gehör. Genom det täta samarbetet blir vi lyhörda och får mer kött på benen, och då vi lär oss mer kan vi hjälpa läkarna kliniskt.

ÖVERVAKAR VID OPERATIONER

Biomedicinska analytiker och specialistläkare från Klinisk Neurofysiologi övervakar också patienter vid ortopediska och neurokirurgiska operationer med så kallad intraoperativ neurofysiologisk monitorering – IONM. Under operationer i



Vid neurografiska undersökningar ges en svag stöt för att undersöka myeliniserade nervers funktion och kunna upptäcka eventuella skador och sjukdomar.

Joakim Strandberg, specialistläkare.

ryggrad, ryggmärg och storhjärna mäts funktionen kontinuerligt för att förhindra permanenta skador och funktionsförluster, och övervakningsmetoden har visat sig kunna minska antalet skador i nervsystemet. Biomedicinska analytikerns roll är att analysera mätningarna, ta beslut och varsko operatörerna om funktionen hotas så att operationen kan genomföras så säkert som möjligt.

I dag är biomedicinska analytikern Göran Pegenius och specialistläkaren Joakim Strandberg på plats vid neurokirurgen. Monitoreringar vid neurokirurgiska operationer utförs cirka en gång per vecka. Vid ortopediska operationerna är det främst monitorering vid skolios.

– Med hjälp av elektroder kontrollerar vi att alla nervimpulser går fram som de ska och att sensoriska och motoriska nervbanor fungerar. Mätningarna under operationen underlättar för kirurgerna så de kan undvika att skada nervsystemet. Vid ortopediska operationer arbetar biomedicinska analytiker självständigt utan att läkare är närvarande. Vid neurokirurgiska operationer arbetar och bedömer biomedicinska analytikern och läkaren mätningarna ihop, säger Göran Pegenius.

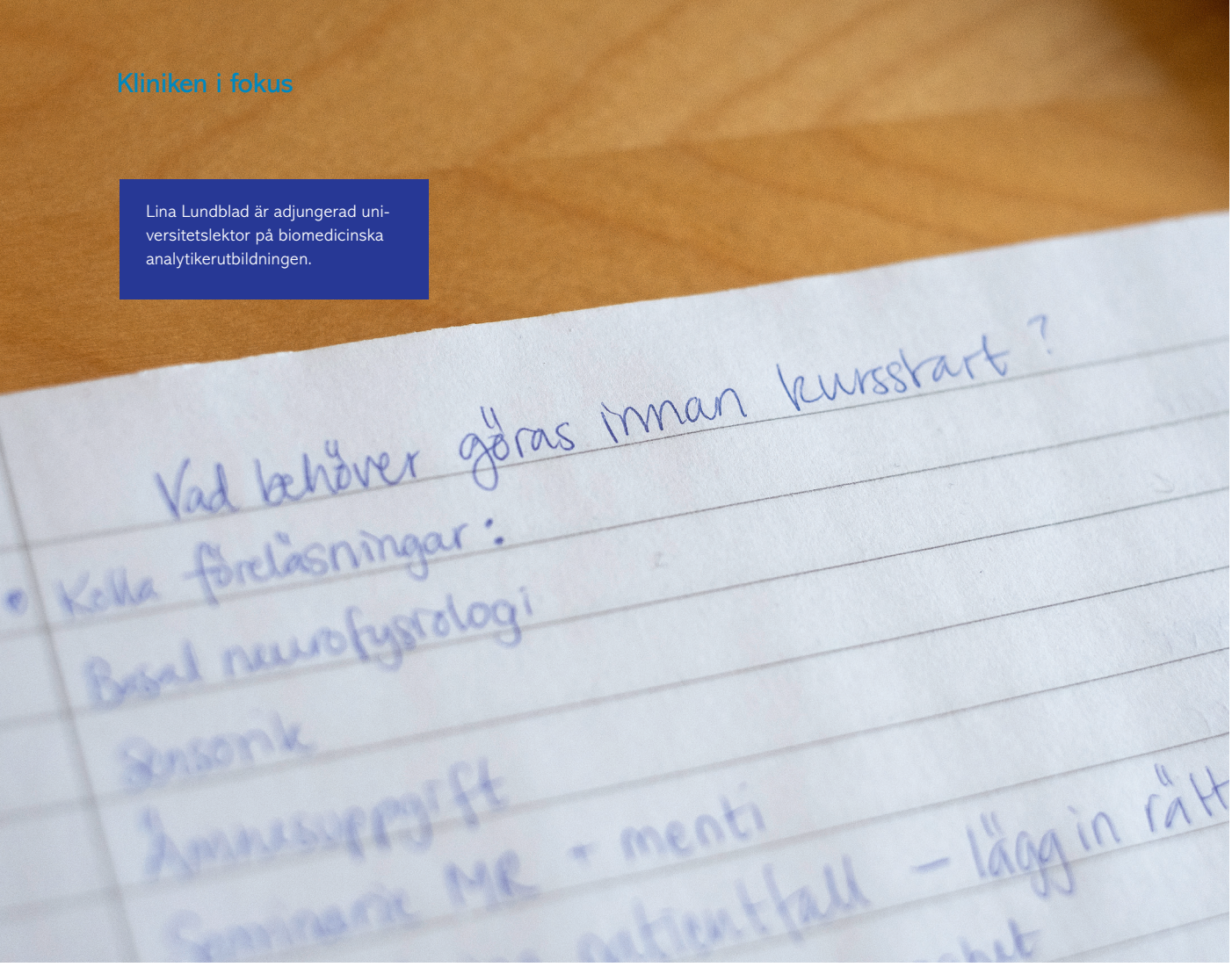
– Vi är åtta personer i operationssalen varav tre från Klinisk Neurofysiologi. Under de neurokirurgiska operationerna är mätningarna mer komplexa än vid de ortopediska, säger Joakim Strandberg.



Överläkare Charlotte Sjöberg Larsson är studierektor för ST-gruppen.
– Det gäller att kunna lyfta pedagogiska frågor trots en pressad klinisk vardag.

NYA ST-LÄKARE

Klinisk neurofysiologi är en egen basspecialitet och hos enheten spelar ST-läkarna en mycket viktig roll. Överläkare Charlotte Sjöberg Larsson är sedan 2015 studierektor för ST-



Lina Lundblad är adjungerad universitetslektor på biomedicinska analytikerutbildningen.

gruppen under deras specialistutbildning som vanligen omfattar 4,5–5 år. Då Klinisk Neurofysiologi tidigare haft en skev åldersfördelning med många seniora specialister har en storsatsning på att anställa nya ST-läkare genomförts de senaste åren.

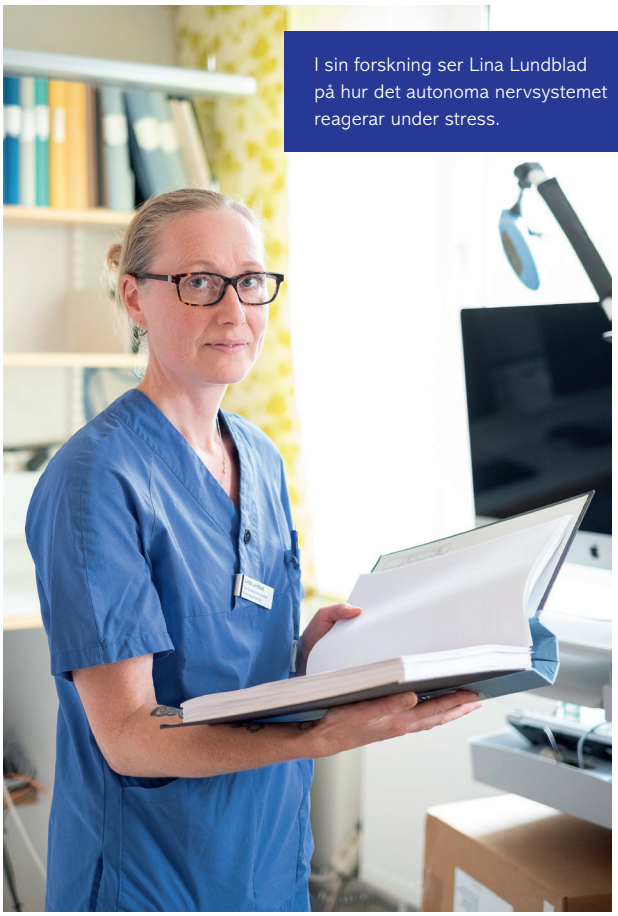
– Den stora utmaningen för oss har varit att bli synliga och marknadsföra oss, men det har lyckats och gett bra resultat. Det har varit gott om sökande och i dag jobbar sex ST-läkare på enheten. Inledningsvis behöver de mycket handledning, som nya kollegor kan de i regel mycket lite om vårt område så vi måste bygga från grunden. Handledningen tar mycket tid det första året, men det är samtidigt givande och en investering för framtiden.

– Det gäller att kunna lyfta pedagogiska frågor trots att det är en pressad klinisk vardag. Alla är måna om ett gott utbildningsklimat och här finns en fantastiskt ambitiös grupp som bidrar. Alla jobbar mot samma mål och det är väldigt roligt att vara studierektor på den här kliniken.

FORSKNING OM STRESS

En av enhetens forskare är Linda Lundblad, överbiomedicinsk analytiker, docent och adjungerad universitetslektor på biomedicinsk analytikerutbildningen. I dag, säger hon, är mycket av yrkets undersökningar till stor del centrerat runt datorer och risken är att eleverna inte förstår grunderna. I utbildningen läggs därför stor vikt vid att de inte ska förlora tankekedjan.

I sin forskning ser hon just nu på hur det autonoma nervsystemet reagerar under stress.



I sin forskning ser Lina Lundblad på hur det autonoma nervsystemet reagerar under stress.


AMBU
M-
M+
CE
ON/C
8
9
%
5
6
×
÷
2
3
+
+/–
=
ectronic Calculator
Omnipast
3M



Överläkare Josefin Nilsson är specialiserad på avancerade epilepsiutredningar.

– Vi vet att män och kvinnors muskelsympatiska nervaktivitet svarar lika vid stress, och att individerna kan delas in i två svarstyper där den ena verkar ha större risk att utveckla högt blodtryck. Det finns en skillnad i blodtrycksförändringarna hos kvinnor och män i våra studier. Tyvärr finns det inte lika många studier på kvinnor. Under sin fertila period är kvinnor skyddade av sina könshormoner och har lägre blodtryck än män, men går om män vid menopaus. Tidigare har jag främst sett på yngre män och kvinnor men inkluderar nu även kvinnor efter menopaus.

Med hjälp av mikroneurografi är det möjligt att mäta de elektriska impulserna i enskilda nervfibrer. Då en tunn nål sätts i nerven hittas muskelsympatiska nervfibrer som reglerar blodflödet till muskler och i förlängningen reglerar blodtrycket.

– Genom att samtidigt som vi mäter sympatisk nervaktivitet stressar personen och ser hur nervsvaret förändras kan man dela in personerna i två olika svarstyper. Vi har sett att den ena svarstypen verkar ha en större risk att utveckla hypertoni och hoppas på att med våra studier kunna hitta några av orsakerna till högt blodtryck, säger Lina Lundblad.

– På undersökningar av enäggstvillingar har vi sett att de har samma svarsmönster under vila, men under stress kan de ha olika svarstyp. Olika svarstyper under stress är alltså inte genetiskt, och det ger oss möjlighet att i framtiden testa hur nervsvaret kan förändras till exempel genom fysisk träning. Det finns även skillnader i människors hjärnaktivitet hos de olika svarstyperna, vilket gör det intressant att i framtiden undersöka även om mental träning eller liknande kan förändra nervsvaret och i förlängningen minska risken för att utveckla hypertoni.

> **Med hjälp av mikroneurografi är det möjligt att mäta de elektriska impulserna i enskilda nervfibrer.**

EN DEL AV NÄTVERKET EPICARE

Vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset finns Centrum för högspecialiserad epilepsisjukvård, där Klinisk Neurofysiologi spelar en central roll. Centrumet representerar Sverige i det europeiska referensnätverket för ovanliga och komplexa epilepsier – EpiCARE – där 28 sjukhus från 13 länder arbetar för att förbättra Europas epilepsivård. Regelbundna videokonferenser ger tillgång till experter i hela Europa.

För cirka en tredjedel av alla personer med epilepsi fungerar inte behandling med läkemedel mot epilepsi tillräckligt väl, eller så är biverkningarna inte acceptabla. Epilepsikirurgi kan då vara ett alternativ, om epilepsin startar i ett avgränsat område i hjärnan som är möjligt att ta bort. Hjärnan avbildas med magnetkamera, anfallen registreras med video-EEG och med hjälp av en neuropsykologisk undersökning skapas en kognitiv profil. Om magnetkameraundersökningen inte visar några avvikelser eller om de är diffust utbredda kan anfallsregistrering med inopererade elektroder bli aktuell. En sådan metod är stereoelektroencefalografi – SEEG.

Detta är Klinisk Neurofysiologi – 4 fakta

1 Klinisk Neurofysiologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset är en del av verksamhetsområde Neurosjukvård.

Personalstyrkan på 30 personer bedriver högspecialiserad vård för Västra Götaland och norra Halland, samt länssjukvård för Göteborg och Mölndal. Verksamhetsområdet är organiserat i neurologi, neurokirurgi, rehabiliteringsmedicin och klinisk neurofysiologi.

Utöver undersökningar utförda vid de egna mottagningarna på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus gör Klinisk Neurofysiologi den diagnostiska analysen av undersökningar utförda vid Södra Älvsborgs sjukhus/Borås, Kärnsjukhuset i Skövde, NU-sjukvården/NÄL och Uddevalla samt Kungälvs sjukhus.

2 Klinisk Neurofysiologi är en enhet med läkare, biomedicinska analytiker och ingenjör. Enheten har också utbildnings- och forskningsuppdrag i nära samarbete med Chalmers Tekniska Högskola och Sahlgrenska Akademin.

3 Klinisk Neurofysiologi har utvecklats till en specialitet inom akutsjukvården, IVA, i operationssalar och inom avancerad sjukvård av framför allt epilepsi och inflammatoriska sjukdomar. Verksamheten inkluderar diagnostiskt arbete på såväl intensivvårdsavdelningar som perioperativt vid neurokirurgiska och ortopediska operationer.

4 Förutom EEG-, neurografi-, elektromyografi-, IVA- och neonatalverksamhet finns avancerad diagnostik inom epilepsikirurgi, utredning av neuromuskulära sjukdomar inklusive neurometabola sjukdomar, intraoperativ monitorering och synelektrofysiologi.



I dag går det att upptäcka avvikelser djupt inne i hjärnan som tidigare inte varit åtkomligt.

Här kartläggs det tredimensionella epileptiska nätverket.

Överläkaren Josefin Nilsson är specialiserad på avancerade epilepsiutredningar.

– Registreringar med inopererade elektroder föregås av en väldigt stor utredning där vi jobbar ihop med neurologer och neurokirurger. Min del är att delta i planeringen av elektroderna, analysera data och genomföra så kallad elektrisk stimulering under pågående registrering samt analysera registreringen vilket är väldigt tidskrävande. Det är ett stort teamarbete runt dessa patienter, vi förväntas inhämta information och ta in all kunskap och kan bjuda in andra professioner, även i andra länder, för att få second opinion. Det finns en god internationell standard i Sverige och vi har många av de moderna metoderna men problemet är tillgängligheten. Vi ser inte alla som behöver bedömas.

AVVIKELSER DJUPT INNE I HJÄRNAN

Registrering med inopererade elektroder ger större möjlighet till att utreda orsakerna bakom epilepsin och möjlighet till behandling. I dag går det att upptäcka avvikelser djupt inne i hjärnan som tidigare inte varit åtkomligt.

– Djupa elektroder kan kartlägga ursprung, men nackdelen är att man blir väldigt närsynt. Vi ser väldigt lite runt omkring själva området som registreras. De 12–16 djupelektroderna som opereras in måste ligga exakt rätt eftersom modellen av vilket område som ska behandlas byggs utifrån deras svar. Förarbetet är enormt viktigt, du ser det du valt.

Framstegen inom den avancerade epilepsivården tror Josefin Nilsson inte kommer ske inom en enskild del. Det är som ett pussel.

– Om varje enskild del blir fem procent bättre blir bilden betydligt skarpare. För patienten är det väldigt mycket bättre och större chans att pusslet går att lösa.



MARIE SKOGLLUND
frilansjournalist



Foto: **LINA HASKEL**

ECTRIMS 2023

Milano 11–13 oktober

Den 11–13 oktober avhöll ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) sin årliga kongress i Milano. **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Skånes universitetssjukhus, var på plats i ett varmt Italien och bidrar här med en personlig och lärorik rapport.




MARIAE
NASCENTI

ECTRIMS – European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis – blev i år äntligen ett fysiskt möte! Det var sannolikt efterlängtat av många, för det var ett stort antal på plats i Milano även om det var möjligt att koppla upp sig hemifrån. Dessa stora möten fyller många funktioner! Det presenteras väldigt mycket god forskning både från en enda institution och från samarbeten mellan flera institutioner, som inte sällan spänner över många gränser. Men det innebär också möjligheter till sociala kontakter – själv kunde jag glädjas åt att åter träffa kollegor från USA som varit kära vänner i många decennier!

Det numerärt lilla mötet i Nijmegen 1982, under ledning av Otto Hommes, minns jag som inledningen till det europeiska samarbetet. Vi var inte fler än att vi rymdes i en skolsal! Bakgrunden var – som jag minns det – att man önskade få ekonomiskt stöd till europeisk MS-forskning av den europeiska gemenskapen. Två år senare gick det första ECTRIMS av stapeln!

ECTRIMS har sedan blivit förebild för det amerikanska ACTRIMS och senare också det sydamerikanska LACTRIMS.

> Om vi intervenerar tidigt, kan vi släcka den inflammatoriska aktiviteten och till synes stabilisera sjukdomsförloppet.

THE ECTRIMS LECTURE, 2023 «MULTIPLE SCLEROSIS: PATH TO A CURE»

Stephen L. Hauser, professor vid University of California, San Francisco, höll som alltid en briljant föreläsning som spände över många år och många områden och utblickar. Han avslutade med positiva framtidsutsikter där han konstaterade att vi har «Immense opportunity to advance from partial suppression to cure».

Han gick tillbaka många år – två möten 1982 i Grand Island, NY, och Nijmegen i Nederländerna! Båda samlade ett 50-tal välkända forskare från USA och Europa. Jag minns bland andra Henry McFarland, Donald Paty, Byron Waksman från USA och Ian McDonald, R.A. Gonsette, Luigi Amaducci från Europa. Mötet i Nijmegen arrangerades av Otto Hommes, själv från Nijmegen, för att förmå den europeiska gemenskapen att bidra till MS-forskning, vilket nog blev en framgång!

Steve Hauser fortsatte därefter med en exposé av aktuella forskningsområden. «Prospects for Progress» delade han in i tre delar:

1) Earlier Is Better – det autoimmuna svaret är då mera fokuserat. Vi har visserligen inte kunnat identifiera de tidigaste MS-triggers, men ju tidigare vi intervenerar, desto mera sannolikt att vi kan få kontroll;

2) Cure Is Realistic – särskilt i vissa scenarier, men vi behöver en «working definition of cure»;

3) Drivers Are Heterogeneous – det kräver att man riktar sig mot många olika celltyper med hjälp av biomarkörer, imaging, «bedside investigations».

Steve Hauser kallade MS för «A Disease in Three Acts» – initialt benign autoimmunitet, sedan subklinisk autoimmunitet (RIS), och därefter klinisk relapsing MS följd av progressiv MS.

The premonitory phase – som vi inte har mycket kunskap om, då Epstein-Barr-virus (EBV) och andra epidemiologiska faktorer kan ha en roll, då genetik kan ha betydelse, och då man mot slutet kan se vävnadsskador, till exempel i fall som RIS (radiologically isolated syndrome),

The inflammatory phase – då sjukdomen startar kliniskt med «relapses and remissions» och man ser en ökande grad av funktionsnedsättning orsakad av ofullständig återhämtning, vilket leder till

The neurodegenerative phase – efter cirka 15 år, när skoven blir färre, sjukdomen ter sig progressiv, och patienten får successivt mera uttalad funktionsnedsättning.

Steve Hauser påpekade dock att denna beskrivning inte längre är korrekt. Om vi intervenerar tidigt, kan vi släcka den inflammatoriska aktiviteten och till synes stabilisera sjukdomsförloppet. Men det har visat sig att när vi tystar skoven, demaskerar vi den neurodegenerativa fasen, som Bruce Cree i San Francisco kallar «Silent Progression» och Ludwig Kappos i Basel kallar PIRA eller «Progression Independent of Relapse Activity». MRI visar ingen aktivitet, men en långsam försämring pågår i det tysta, något som patienterna känner av. Detta kallade Steve Hauser för «the unsolved challenge» – både den inflammatoriska och degenerativa fasen pågår samtidigt men med olika tyngd i olika patienter: «MRI – focal MRI - is silent, but progression continues – this remains the great unsolved challenge».

Steve Hauser frågade retoriskt «Can genetics help us in the premonitory phase?», och svarade själv att svaret är Nej, eftersom genetiken saknar specificitet, och därför inte kan identifiera personer som kommer att utveckla MS. Under de sista decennierna har samarbete etablerats mellan vetenskapsmän från många discipliner och akademier, funding agencies, läkemedelsföretag, försäkringsbolag och patienter. Hauser nämnde särskilt Stephen Sawcer i Cambridge samt en av sina medarbetare sedan många år i San Fransisco, Sergio Baranzini. Man skulle kunna lägga till Alastair Compston – ursprungligen från Ian McDonalds skara av medarbetare i London men senare i Cambridge och pionjären inom området och Steve Sawcers tidigare chef. Compston var den som sammankallade det första stora «consortiet» för MS-genetik, som jag minns väl! Det ägde rum på ett College i Cambridge, där vi alla var inhysta (och den vänlige Alastair Compston ordnade så att jag fick ett eget rum med dusch!).

Fler än 230 loci med effekt på MS «susceptibility» har lokaliserats, men de har liten effekt på MS »severity». MS «susceptibility loci» ligger nära gener som påverkar blod- och immunceller, medan «severity loci» ligger nära gener som uttrycks i CNS.

Stephen Sawcer med flera har identifierat en gen i kromo-



som 2 i MS-patienter med snabb sjukdomsprogress och uttalad funktionsnedsättning – patienter med en viss AA snipsekvens och homozygota för AA-allelen har snabbare progress, ökad «severity» och minskad «brain resilience». Steve Hauser konkluderade att «genetics plays an incremental role but cannot distinguish who is at risk».

I stället har serologiska autoantikroppar i andra autoimmuna sjukdomar varit mest effektiva som biomarkörer för att identifiera pre-symtomatisk sjukdom. Genom att utnyttja en biobank som US Department of Defense startade i början av 1980-talet med mer än 80 miljoner serumprover från fler än 10 miljoner rekryter kunde man visa i SLE (systemic lupus erythematosus), diabetes och reumatoid artrit (RA) att sjukdomen börjar med «a highly focused immune response which then spreads over time». Tiden mellan upptäckten av «a single auto-antibody» följd av andra markörer innan sjukdomen debuterar varierar betydligt: i lupus omkring 9 år, i typ 1 diabetes så kort som 7 månader, medan i reumatoid artrit den kan vara så lång som 20 år!

För omkring 10 år sedan behandlades 81 patienter med «pre-clinical RA» (positiv ACPA och RF samt förhöjd CRP eller subklinisk synovit) med en enda infusion rituximab eller placebo. Behandling med rituximab fördröjde den kliniska debuten av reumatoid artrit med omkring 1 år jämfört med kontrollerna, som fick placebo.

En annan grupp behandlade 76 barn med hög genetisk risk att utveckla typ 1-diabetes med en anti-CD3 monoklonal antikropp (teplizumab) eller placebo. Efter 12 månader hade endast 7 procent av barnen med aktiv behandling utvecklat diabetes jämfört med 43 procent i placebo-gruppen. Behandlingen med teplizumab bevarade insulinsekretionen, stabiliserade C-peptid-nivåerna och reducerade sekretionen av IFNg och TNFa *(NEJM 2019;381(7):603-613; Sci Trans Med 2021;13(583):eabc8980)*.

Dessa resultat ledde till att FDA – 17 november 2022 – i ett mycket uppmärksammat beslut för första gången godkände ett läkemedel för att förhindra uppkomsten av en sjukdom – teplizumab godkändes för att fördröja uppkomsten av typ 1-diabetes i patienter 8 år och äldre.

Hittills har vi saknat serologiska biomarkörer i MS, men enligt Steve Hauser närmar vi oss. I den amerikanska biobanken kunde man identifiera 250 patienter med MS och matchade kontroller med serumprover från 5 år före debuten av MS och ett år efter MS-diagnosen. För att identifiera «antibody target» använde man «a whole human proteom PhiP-Seq message».

Det var tydligt att alla individer hade en mycket stabil antikroppsprofil över tiden. Man kunde också se ett immunogenetiskt kluster i prover från MS-patienterna men inte i prover från kontrollerna, och det fanns där både före och efter MS hade diagnostiserats. Man kunde dessutom visa homologi mellan denna sekvens och ett antigen BRRF2 i Epstein-Barr-virus och med en glykoprotein M epitop i Epstein-Barr-virus. Under den pre-symtomatiska fasen såg man en ökad serum nivå av neurofilament light (NfL), som tecken på en preklinisk vävnadsskada – kanske RIS?

Steve Hauser avslutade med att påpeka att vi har «a great opportunity to come together and ask the big questions» – från att undertrycka till att bota eller från att bota till att förebygga!

EPSTEIN-BARR-VIRUS (EBV) OCH MS

Första dagen av ECTRIMS, till och med före invigningen av ECTRIMS, fanns det en programpunkt «Hot Topic» som handlade om «MS and EBV – implications for management and treatment» med tre föreläsare och därefter frågor från auditoriet.

Christian Münz från Zürich inledde med en kort översikt över Epstein Barr-virus, efterföljt av nestorn i sammanhanget **Alberto Ascherio** från Harvard som beskrev både välkända äldre analyser och nyare resultat om ett samband mellan Epstein Barr-virus och MS baserat på serumprover från den amerikanska «Department of Defense Serum Repository». Den innehåller serumprover från 10 miljoner individer i det amerikanska försvaret. Prover tas vid inryckning i armén, då rekryterna är 17–18 år gamla, och sedan med två års intervall. Den tredje föreläsaren, **William Robinson** från Stanford, hade en mera skeptisk uppfattning om Epstein Barr-virus roll i MS.

Christian Münz nämnde att Epstein-Barr-virus är ett van-

ligt humant gamma herpes-virus bestående av dubbelsträngat DNA (*Pena Francesch et al; PNAS 2023*), som mycket framgångsrikt infekterar och koloniserar människor; i stort sett alla vuxna individer är infekterade. Epstein-Barr-virus överförs via saliv och kan påvisas till exempel i tonsillerna. Den huvudsakliga värdcellen är B-cellen, som den koloniserar «for life» som en latent infektion i memory B-celler, varifrån den kan reaktiveras. Epstein-Barr-virus är associerat med ett antal sjukdomar. Först påvisades det i ett antal B-cells-maligniteter, allra först i Burkitts lymfom. Det finns i ungefär hälften av alla B-cellslymfom men också i epiteliala tumörer. Epstein-Barr-virus orsakar också mononukleos, när EBV-infektionen drabbar individen senare, och även autoimmuna sjukdomar, till exempel MS. Det nämndes också att Epstein-Barr-virus replikerar till högre nivåer i möss som är HLA-DR15 positiva än i möss som är DR15-negativa och Münz påpekade, att DR15 anses vara en riskfaktor för MS. Samma förhållande gäller HLA-DR4, som är associerat med reumatoid artrit.

Alberto Ascherio påminde om att sambandet mellan MS och Epstein-Barr-virus går tillbaka många år och baseras på observationen att MS och mononukleos har likartad epidemiologi och att individer som insjuknat i mononukleos har en ökad risk att insjukna i MS.

Mononukleos har en specifik epidemiologi med en vanligtvis asymtomatisk infektion under de första levnadsåren, men om man blir infekterad med EBV under tonåren eller senare, insjuknar man i mononukleos vilket ökar risken att insjukna i MS 40 gånger. *(Nielsen et al., 2007)*

Ascherio beskrev därefter resultaten av den nya «nested case-control study» där man testade om «individuals who are not infected with EBV, will not develop MS unless they first become infected with EBV». Materialet bestod av 801 individer med MS samt 1.566 kontroller, som var matchade med kön, ålder, ras, datum för blodprover samt «military branch». Prover screenades med ELISA, varefter man använde Western blot för «confirmation». Vid första provtagningen var den stora majoriteten EBV-positiva; endast 6,8 procent var EBV-negativa. Bland dessa inträffade 35 fall av MS, varav 34 insjuknade i MS efter EBV-infektion och sero-konversion. Endast en person med MS förblev EBV-negativ. Cytomegalovirus användes som kontrollvirus, eftersom detta i likhet med Epstein-Barr-virus överförs via saliv. För individer som var EBV-negativa men blev sero-positiva under uppföljningen ökade risken att insjukna i MS mer än 30 gånger. Man kunde också visa, att neurofilament light chain (NfL) ökade efter EBV-infektion. Personer som inte insjuknade i MS hade inte någon ökning av NfL, vilket visade att EBV-infektionen i sig inte resulterar i någon ökning av NfL. Ascherio konkluderade att «MS is a rare complication of EBV infection».

Ascherio avslutade med att han som en konsekvens av sina resultat såg två möjligheter: «EBV vaccination to prevent or reduce the burden of EBV infection». Alternativt kan man tänka sig «a therapeutic vaccine or strategy to target EBV in people who have MS with vaccine anti viral or EBNA 1 blocker» *(Bjornevik et al., Nat Rev Neurol 2023)*.

«…Together with local EBV dysregulation, selective enrichment of EBV-specific CD8 T cells in the MS brain supports the notion that skewed immune responses toward EBV contribute to inflammation causing CNS injury» *(JEM 2002;219(11):e20220650; «Clonally Expanded B cells in Multiple Sclerosis Bind EBV EBNA1 and GlialCAM» av Tobias Lanz et al., Nature 2022)*.

William Robinson hade möjligen fått i uppdrag att ha en avvikande eller åtminstone skeptisk vinkling på sin presentation, eftersom den i programmet hade titeln «EBV infection does not matter for MS».

I själva verket började han med att påpeka att han är en stark förespråkare för «EBV potentially playing a pathogenic role not only in MS but in other autoimmune diseases too» och beskrev Epstein-Barr-virus som en «microbial potentiator» i MS, reumatoid artrit, Sjögrens syndrom och SLE. Men han ställde genast frågan om data är epifenomen eller kausalt.

Tre potentiella mekanismer som Epstein-Barr-virus använder för att driva på autoimmunitet är

(1) Molecular Mimicry mellan Epstein-Barr-virus och «self proteins» i MS, SLE, Sjögrens syndrom, och reumatoid artrit;

(2) EBV-transformation av B-celler (EBNA1 eller EBNA2 reglerar ungefär hälften av riskallelerna i MS och många av dessa är de samma som i SLE och reumatoid artrit);

(3) Lytic reactivation associerad med flare i både SLE och reumatoid artrit, som kan leda till «molecular mimicry».

Därefter visades en schematisk bild av EBV EBNA1 med «the autoimmune molecular mimicry region», som föreläsaren kallade «the hot spot region». Den är bland annat måltavla för auto-antikroppar mot GlialCAM (MS), Anoctamin 2 (MS), CRYAB (MS), MS/EAE antigen (MS), Smith (SLE) och ACPA-antigen (RA).

Nästa bild visade aminosyra-sekvensen av EBNA1 med mimicry regionen i rött där «MS mimics» ligger tätt intill varandra: GlialCAM med CRYAB bredvid, MS/EAE-antigen intill och Tomas Olssons och Ingrid Kockums Anoctamin-2 därefter. I SLE befinner sig «the Smith mimic» på samma plats som GlialCam och CRYAB mimics, och i reumatoid artrit befinner sig «the ACPA mimic» på samma plats som Anoctamin-2. Denna lilla region drar till sig stort intresse eftersom den knyter till sig så många mimics i flera autoimmuna sjukdomar.

Robinson ställde den retoriska frågan «Orsakar EBV MS? Alla fall av MS?» Han nämnde att man visserligen fann monoklonala antikroppar som uttrycktes av B-celler som band till Epstein-Barr-virus, men man kunde också påvisa B-celler i liquor som binder många andra virus, till exempel rubella, VCV, CMV, HSV, och till och med en antikropp som känner igen mässling-virus. Andra virus är delvis homologa med myelin basic protein (MBP), till exempel HHV6 och särskilt HHB6A med HHV6 U24-protein kan utgöra en mimic. Så kanske HHV6 eller HHV6A orsakar MS i en del patienter? Nyligen beskrevs homologi mellan ett Pox-virus och GlialCAM. Kanske Pox-virus orsakar MS?

Han sammanfattade ungefär så här: Epstein-Barr-virus kan betraktas som en «autoimmune potentiator», som inducerar auto-immunitet genom molecular mimicry i många autoimmuna humana sjukdomar. Det är oklart vilken precis roll B-cellstransformation kan spela. Det är tydligt att Epstein-Barr-virus transformerar B-celler under vissa förhål-

> Varför är 95 procent av oss EBV-positiva men endast ett litet fåtal av oss utvecklar MS eller någon av de andra autoimmuna sjukdomarna?

landen. Det finns en roll för «lytic reactivation». Det är sannolikt att det finns en «second hit». Varför är 95 procent av oss EBV-positiva men endast ett litet fåtal av oss utvecklar MS eller någon av de andra autoimmuna sjukdomarna? Epstein-Barr-virus infekterar människor på hela jordklotet, men MS uppträder geografiskt begränsat!

NORDISKA BIDRAG PÅ ECTRIMS

Det svenska MS-registret (SMSreg) bygger på att neurologer runt om i Sverige gemensamt bidrar genom att skicka data från sina respektive mottagningar till en central enhet, som innehåller data från 22.000 patienter eller omkring 85 procent av alla patienter med MS i landet. Under ECTRIMS redovisades flera resultat från MS-Registret.

Elena Flavia Mouresan från Karolinska Institutet visade att mellan 2005 och 2020

1) minskade andelen patienter med SPMS från 23,3 procent till 21,9 procent en minskning med 2 procent per år (after adjusting for sex and current age at calendar year) aRR 0,98, 95% CI 0,98-0,98; p<0,001);

2) minskade «incidence rate» i SPMS per 100 personår bland RRMS-patienter från 2,7 år 2005 till 0,9 år 2020, en minskning med 7 procent per år (aRR 0,93, 95% CI 0,92-0,93; p<0,001); after adjustment for sex and current age at calendar year;

3) ökad median-ålder vid övergång till SPMS från 58 år till 64 år och median-sjukdomsdurationen från 24 år till 30 år vilket talar för att övergång till SPMS inträffar senare under senare år; och

4) ökad ålder vid insjuknande i MS från 34 år till 38,5 år i gruppen som övergick till SPMS, vilket antyder att risken att övergå i SPMS är störst för personer som insjuknar i MS vid yngre ålder.

Man konkluderade att risken att RRMS övergår till SPMS har minskat signifikant sedan 2005 och inträffar längre tid efter sjukdomens debut. Förändringen är störst i patienter med tidig sjukdomsdebut. Man spekulerade i att aktuella behandlingar har bidragit till de förbättrade resultaten.

Ett arbete av **Jing Wu** och medarbetare beskrev med utgångspunkt i en «incident population-based case-control study» att fetma ökar risken att insjukna i MS. Man följde 3.249 personer med MS, varav 74 procent var kvinnor. Medelåldern vid baseline var 37,8 år. Jämfört med normalviktiga personer med MS innebar fetma snabbare ökning av EDSS score (0,022-point snabbare årlig ökning) och ökad risk att uppnå EDSS 3 och EDSS 4. Hazard Ratio (HR) för «cognitive disability worsening» var 1,47 (95% CI 1,08-2,01).

En norsk prospektiv studie från Bergen belyste sambandet med vitamin D. Det har varit känt tidigare, att höga vitamin D-nivåer medför lägre risk för MS. Den aktuella studien ville ta reda på om det är vitamin D direkt eller indirekt via solljus som modifierar MS-risk. Vitamin D skulle i så fall vara en markör för solljusexponering. Den norska studien är en prospektiv studie med utgångspunkt från «the Norwegian Mother and Child Cohort Study». Man identifierade incidenta fall av MS genom det norska MS-registret, räknade ut hur mycket vitamin D kvinnorna fick i sig från föda eller supplement under graviditetsvecka 22. Bland 94.967 kvinnor fick 439 MS. Man kunde visa att högre dietärt intag av vitamin D ledde till 37 procent lägre risk för MS (hazard ratio for top vs bottom quintile: 0,63; 95% CI 0,420-0,95; Ptrend=0,02). Man sammanfattade resultaten med att högre dietärt vitamin D reducerar MS-risken i detta solfattiga land och anser att detta stöder hypotesen att vitamin D självt modifierar risken att insjukna i MS.

Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (AHSCT) utförs på många håll sedan ett antal år. I Sverige började Uppsala tidigt med denna behandling, då Jan Fagius för ett antal år sedan (2011) med framgång lät utföra en «akut» stamcellstransplantation på en patient med ett initialt mycket aggressivt förlopp. Sedan dess har kollegorna i Uppsala bland annat deltagit i en stor internationell studie med goda resultat under ledning av neurologkliniken i Chicago. Under ECTRIMS hade man en muntlig framställning och tre ytterligare abstracts.

I Milano framförde **Ann-Christine Mitrache Desaga** från Uppsala retrospektiva data från svenska MS-registret avseende AHSCT före 1 januari 2020 – «Patient reported outcomes of quality of life before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis». Patientmaterialet bestod av 63 kvinnor och 33 män med medianålder 31 år (20–51) och median-sjukdomsduration 4 år (0–18). En förändring med ett minimum av 8 poäng i den fysiska skalan och 6 poäng i den psykologiska skalan bedömdes som kliniskt meningsfull.

Totalt hade 58 procent blivit förbättrade, 14 procent var oförändrade, 28 procent var försämrade i den fysiska skalan, medan i den psykologiska skalan var 63 procent förbättrade, 18 procent var oförändrade, 19 procent hade försämrats. Median-värdet i den fysiska skalan förbättrades från 34 till 13 (p<0,0001) och i den psykologiska skalan från 42 till 19 (p<0,0001). Förbättringen märktes tidigt, redan inom ett år.

Detta var en del som jag fann särskilt intressant under årets ECTRIMS. Nästa års ECTRIMS äger rum den 18–20 september i Köpenhamn.



MAGNHILD SANDBERG
Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus
magnhild.sandberg_wollheim@med.lu.se



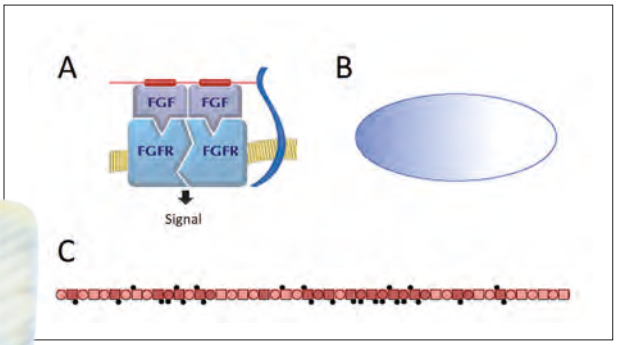
Den neurologiska sjukdomen Sanfilippo får små barn att stanna upp och backa i utvecklingen. Funktioner som språk, minne, motorik och annat slås ut från 2–6 årsåldern. Inget botemedel finns och barnen överlever sällan 20-årsdagen. Men forskning pågår, bland annat i zebrafiskmodeller. **Lena Kjellén**, Uppsala universitet, och **Anders Dagälv**, Akademiska sjukhuset, beskriver sin forskning i denna artikel.

Zebrafisk-modeller för att hitta nya sätt att behandla Sanfilippos sjukdom





Alla (eller åtminstone nästan alla) celler har heparansulfat-proteoglykaner på sin yta. Heparansulfat-proteoglykaner finns också i basalmembraner och i annan extracellulär matrix.[1] De negativt laddade heparansulfatkedjorna är sulfaterade och sulfatgrupperna bildar unika mönster på kedjorna. Dessa ser olika ut i olika celler och vävnader. Mönstret avgör vilka proteiner (tillväxtfaktorer, cytokiner, morfogener, enzymer, matrixmolekyler etc.) som kan binda till polysackariden.[2] Interaktionen mellan heparansulfat och proteinet kan sedan påverka olika fysiologiska eller patologiska förlopp. Heparansulfat är viktigt för embryonalutveckling. Genetiskt modifierade möss som saknar heparansulfat, dör innan gastruleringen startar. Viktiga funktioner för heparansulfat-proteoglykaner under embryonalutvecklingen är att fungera som co-receptorer och att skapa och stabilisera morfogengradienter som styr hur celler migrerar och differentierar [Figur 1].



Figur 1. A. Heparansulfat-proteoglykaner medierar bindning av tillväxtfaktorn FGF till sin receptor som sedan medierar signalen in i cellen. **B.** Med hjälp av heparansulfat på cellytor och i matrix bildas koncentrationsgradienter av faktorer viktiga för cellers migration och differentiering. **C.** Sulfatgrupper (svarta bollar) bundna till de två alternerande monosackariderna bildar cell-specifika mönster på heparansulfat-kedjan.

TILLVERKNING OCH NEDBRYTNING AV HEPARANSULFAT

Heparansulfat tillverkas i cellens golgiapparat där utvalda seriner i proteoglykanens proteindel är förankringspunkt för den växande polysackariden. Flera glykosyltransferaser, sulfotransferaser och andra enzymer deltar i biosyntesen där slutprodukten innehåller alternerande enheter av två monosackarider, uronsyra och N-acetylerad eller N-sulfaterad glukosamin, där båda monosackariderna också kan vara O-sulfaterade [Figur 1]. Efter biosyntes transporteras proteoglykanerna till cellytan där de antingen blir kvar förankrade i plasmamembranet eller frisätts till omgivningen. Cellyte-proteoglykaner har en snabb omsättning med en halveringstid på några timmar medan proteoglykanerna i matrix ofta omsätts i långsammare takt. När proteoglykanerna ska degraderas tas de upp i cellen och transporteras till lysosomerna där proteaser tar hand om proteindelen medan enzymet heparanas

fragmenterar kedjorna och exoenzymer bryter sedan steg för steg ned fragmenten [Figur 2]. Om något av enzymerna inte fungerar eller fungerar sämre kommer degradationen att avstanna eller gå långsammare. Det är det som händer hos barn med mukopolysackaridoser, sällsynta genetiska sjukdomar som orsakas av mutationer i just denna typ av enzymer.[3] ”Mukopolysackarid” är ett gammalt namn på de polysackarider vi nu kallar glykosaminoglykaner. Heparansulfat, heparin, kondroitinsulfat, dermatansulfat, keratansulfat och hyaluronan tillhör denna grupp. Vissa enzymer är aktiva i nedbrytningen av fler än en typ av glykosaminoglykaner, medan andra är specifika för en enda. Patienter med Sanfilippos sjukdom (MPS III) har problem med degradation av heparansulfat men inte med degradation av de andra glykosaminoglykanerna.



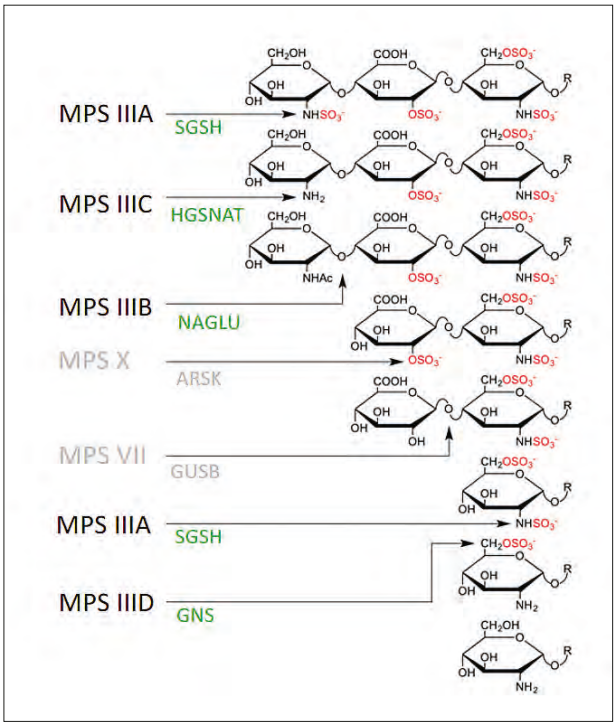
NÄR NEDBRYTNINGEN INTE FUNGERAR

Symtomen vid de mukopolysackaridoser som enbart drabbar nedbrytningen av kondroitinsulfat, dermatansulfat, keratansulfat och hyaluronan begränsas oftast till skelett, brosk och övrig bindväv, medan mukopolysackaridoser som involverar heparansulfat (MPS I, II och III) ger svåra neurologiska skador. När enzymerna som deltar i nedbrytningen av heparansulfat inte fungerar som de ska kommer heparansulfat-kedjor att ansamlas i lysosomerna som på sikt slutar fungera. Därefter fortgår en ansamling av heparansulfat i övriga delar av neuronerna som över tid förtvinar. Barnen som har dessa genetiska defekter föds utan tecken på att de har en dödlig sjukdom. De utvecklas inledningsvis normalt, men vid 2–4 års ålder uppmärksammar föräldrarna ofta att något är avvikande. Barnen kan till exempel uppvisa en ökad aggressivitet och sömnstörningar. Med tiden kommer barnen att förlora många av de förmågor som hunnit utvecklas, till exempel tal och gång. Därefter blir barnens mentala nedsättningar svårare och de drabbas efter hand av symtom som liknar demens. De dör vanligtvis av en lunginflammation vid 15–20 års ålder. Medan MPS I och II drabbar degradation av både heparansulfat och dermatansulfat, är det bara nedbrytning av heparansulfat som drabbas hos patienter med Sanfilippos sjukdom (MPS III). Sanfilippos sjukdom har fyra undergrupper, III A–D, där mutationer i olika enzymer alla leder till att nedbrytningen av heparansulfat går långsammare eller upphör. De fyra enzymerna är SGSH (N-sulfoglukosamin sulfohydrolas; MPS IIIA), HGSNAT (heparan-a-glukosaminid N-acetyltransferas; MPS IIIC), NAGLU (N-acetyl-a-glukosaminidas; MPS IIIB) och GNS (glukosamin (N-acetyl)-6-sulfatas; MPS IIID). Eftersom symtomen till stor del är neurologiska är det extra svårt att hitta terapier som fungerar eftersom ersättningsenzymer eller andra molekyler måste kunna ta sig in i hjärnan för att ha effekt. Tre olika typer av terapier skulle kunna vara användbara: 1) enzymterapi där enzymet fuserats med någon faktor som gör att det kan passera blod-hjärnbarriären eller alternativt genom direkt administration till CNS; 2) genterapi eller 3) terapi baserat på små molekyler som kan passera blod-hjärnbarriären.[4]

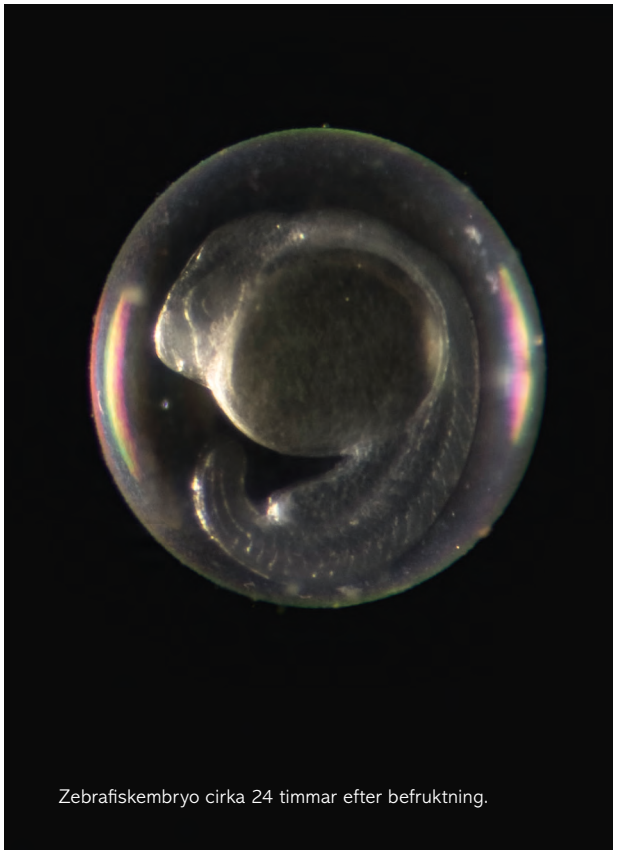


ZEBRAFISKMODELLER FÖR ATT STUDERA MUKOPOLYSACKARIDOSER

Zebrafisk används mer och mer som modellsystem för att studera sjukdomar och för att utveckla läkemedel. Genom CRISPR/Cas9-metodiken finns det nu möjlighet att slå ut eller förändra gener i fiskarnas arvsmassa. En stor fördel med zebrafisk i jämförelse med råttor eller möss är att potentiella lågmolekylära läkemedelskandidater kan tillsättas vattnet fiskarna simmar i, istället för att injiceras. En annan fördel är den stora mängden avkomma, ofta 300–400 embryon per kull. Under evolutionen har zebrafiskar (som tillhör de så kallade äkta benfiskarna) jämfört med människan genomgått ytterligare en fördubbling av sin arvsmassa. Detta gör att antalet gener är fler än i människor. Duplicerade gener kan försvinna under evolutionen men kan också bli kvar med samma eller förändrade funktioner. När det gäller generna som är aktuella vid Sanfilippos sjukdom är det bara GNS-genen som finns i två exemplar, medan de tre andra enzymerna kodas av en gen vardera. Vi bestämde oss därför för att till en början med hjälp av CRISPR/Cas9 slå ut dessa och generera zebrafiskmodeller för Sanfilippo A, B och C [Figur 2]. Dessa modeller är nu på plats och vi har kunnat visa att fiskarna, precis som barnen som drabbas, samlar på sig heparansulfat.



Figur 2. Här visas den del av heparansulfat-degradationen där de enzymer som kan ge upphov till Sanfilippos sjukdom (MPS IIIA, B, C och D) deltar. Sanfilippo-enzymerna är gröna medan andra enzymer är grå. Observera att SGSH som tar bort N-sulfatgruppen, förekommer två gånger. MPS X är en nyligen identifierad mukopolysackaridos som inte ingår i den tidigare gruppen av sju.[12]



Zebrafiskembryo cirka 24 timmar efter befruktning.

VÅR FORSKNINGSIDÉ

Vi har i vår forskningsgrupp länge varit intresserade av heparansulfat och framför allt studerat hur heparansulfat-kedjorna syntetiseras och hur cellerna kan designa sulfatmönstret som ju avgör vilka proteiner heparansulfat-kedjan kan binda till. Ett biosyntesenzym som är viktigare än andra när det gäller att reglera sulfateringen av heparansulfat är NDST (glukosaminyl N-deacetylas/N-sulfotransferas). I däggdjur finns fyra NDST-gener (NDST1-4), där NDST1 och NDST2 uttrycks av nästan alla celler, medan NDST3 och NDST4 har en mer begränsad utbredning.



Zebrafisk har fem (*ndst1a, ndst1b, ndst2a, ndst2b, ndst3*).[5] Vi har tidigare tillsammans med Johan Ledin, Beata Filipek-Górniok och Laura Waldman vid Uppsala universitet använt en ”multi-hit” CRISPR/Cas9-metod för att generera mutanter där enstaka eller flera av de fem generna slagits ut (ej ännu publicerat).

Vi har också tidigare studerat NDST-enzymerna i möss och funnit att möss som saknar NDST2, förutom att de har defekta mastceller som inte kan syntetisera heparin, annars är friska och fertila.[6] Däremot överlever inte möss som saknar NDST1.[7] Trots att NDST2 uttrycks i nästan alla musceller tillsammans med NDST1, verkar det enzymet inte i någon större utsträckning påverka sulfateringen. Däremot leder avsaknad av enzymet till kraftigt reducerat innehåll av hepa-



Genom analys av arvsmassan hos patienter som lider av ärftliga neurologiska sjukdomar finns indikationer på att samma gener som är involverade i Sanfilippos sjukdom kan bidra till dessa neurologiska sjukdomar.

ransulfat.[8] Detsamma verkar gälla i zebrafisk, där utslagning av de båda *ndst*-generna också leder till minskade heparansulfatmängder hos fiskarna (inte heller publicerat ännu). Vi gör nu korsningsförsök som syftar till att se om avsaknad av Ndst2 i Sanfilippo-fiskarna kan reducera mängden heparansulfat hos dem utan att störa andra funktioner. Om detta fungerar blir nästa steg att identifiera en effektiv hämmare av låg molekylvikt som kan passera blod-hjärnbarriären och minska Ndst2-aktiviteten utan att påverka de andra Ndst-enzymerna.

Om vi kan identifiera en sådan hämmare som utan att störa andra viktiga funktioner får fiskarna att sluta producera för mycket heparansulfat skulle de kunna utvecklas till läkemedel som förhoppningsvis skulle kunna lindra sjukdomen också hos människa. Det är tänkbart att en NDST2-hämmare även skulle kunna lindra framför allt de neurologiska symtomen vid MPSI och II där ju både dermatansulfat och heparansulfat ansamlas. Vi hoppas också att våra zebrafiskmodeller oberoende av heparansulfat och NDST2 skulle kunna utnyttjas av andra forskargrupper med andra infallsvinklar på Sanfilippos sjukdom.

KOPPLING TILL ANDRA NEUROLOGISKA TILLSTÅND

Genom analys av arvsmassan hos patienter som lider av ärftliga neurologiska sjukdomar finns indikationer på att samma gener som är involverade i Sanfilippos sjukdom kan bidra till dessa neurologiska sjukdomar. Detta är visat för NAGLU som kan kopplas till Parkinsons sjukdom,[9] och till vissa typer av nedärvd sensorisk neuropati.[10] För en form av retinopati har man istället sett en koppling till HGSNAT.[11] Hur brist på enzymer som bryter ned heparansulfat kan bidra till dessa sjukdomar och varför olika enzymer leder till olika sjukdomar är inte känt. Zebrafiskmodellerna som vi utvecklat kan förhoppningsvis utnyttjas för att studera dessa samband.



LENA KJELLÉN
Professor, Uppsala universitet
lena.kjellen@imbim.uu.se



ANDERS DAGÄLV
ST-läkare, Akademiska sjukhuset
anders.dagalv@imbim.uu.se

Referenser

1. Merry CLR, Lindahl U, Couchman J, Esko JD. Proteoglycans and Sulfated Glycosaminoglycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, Mohnen D, Kinoshita T, Packer NH, Prestegard JH, Schnaar RL, Seeberger PH, editors. Essentials of Glycobiology [Internet]. 4th ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022. Chapter 17.

2. Kjellén L, Lindahl U. Specificity of glycosaminoglycan-protein interactions. Curr Opin Struct Biol 2018; 50:101-108.

3. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. Intractable Rare Dis Res 2020; 9(1):1-9.

4. Gaffke L, Pierzynowska K, Piotrowska E, Węgrzyn G. How close are we to therapies for Sanfilippo disease? Metab Brain Dis 2018; 33(1):1-10.

5. Filipek-Górniok B, Habicher J, Ledin J, Kjellén L. Heparan Sulfate Biosynthesis in Zebrafish. J Histochem Cytochem 2021; 69(1):49-60.

6. Forsberg E, Pejler G, Ringvall M, Lunderius C, Tomasini-Johansson B, Kusche-Gullberg M, Eriksson I, Ledin J, Hellman L, Kjellén L. Abnormal mast cells in mice deficient in a heparin-synthesizing enzyme. Nature 1999; 400(6746):773-776.

7. Ringvall M, Ledin J, Holmborn K, van Kuppevelt T, Ellin F, Eriksson I, Olofsson AM, Kjellen L, Forsberg E. Defective heparan sulfate biosynthesis and neonatal lethality in mice lacking N-deacetylase/N-sulfotransferase-1. J Biol Chem 2000; 275(34):25926-25930.

8. Deligny A, Dierker T, Dagälv A, Lundequist A, Eriksson I, Nairn AV, Moremen KW, Merry CLR, Kjellén L. NDST2 (N-Deacetylase/N-Sulfotransferase-2) Enzyme Regulates Heparan Sulfate Chain Length. J Biol Chem 2016; 291(36):18600-18607.

9. Winder-Rhodes SE, Garcia-Reitböck P, Ban M, Evans JR, Jacques TS, Kemppinen A, Foltynie T, Williams-Gray CH, Chinnery PF, Hudson G, Burn DJ, Allcock LM, Sawcer SJ, Barker RA, Spillantini MG. Genetic and pathological links between Parkinson's disease and the lysosomal disorder Sanfilippo syndrome. Mov Disord 2012; 27(2):312-315.

10. Tétreault M, Gonzalez M, Dicaire MJ, Allard P, Gehring K, Leblanc D, Leclerc N, Schondorf R, Mathieu J, Zuchner S, Brais B. Adult-onset painful axonal polyneuropathy caused by a dominant NAGLU mutation. Brain 2015; 138(Pt 6):1477-1483.

11. Schiff ER, Daich Varela M, Robson AG, Pierpoint K, Ba-Abbad R, Nutan S, Zein WM, Ullah E, Huryn LA, Tuupanen S, Mahroo OA, Michaelides M, Burke D, Harvey K, Arno G, Hufnagel RB, Webster AR. A genetic and clinical study of individuals with nonsyndromic retinopathy consequent upon sequence variants in HGSNAT, the gene associated with Sanfilippo C mucopolysaccharidosis. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2020; 184(3):631-643.

12. Verheyen S, Blatterer J, Speicher MR, Bhavani GS, Boons GJ, Ilse MB, Andrae D, Sproß J, Vaz FM, Kircher SG, Posch-Pertl L, Baumgartner D, Lübke T, Shah H, Al Kaissi A, Girisha KM, Plecko B. Novel subtype of mucopolysaccharidosis caused by arylsulfatase K (ARSK) deficiency. J Med Genet 2022; 59(10):957-964.





NEUROLOGI I SVERIGE

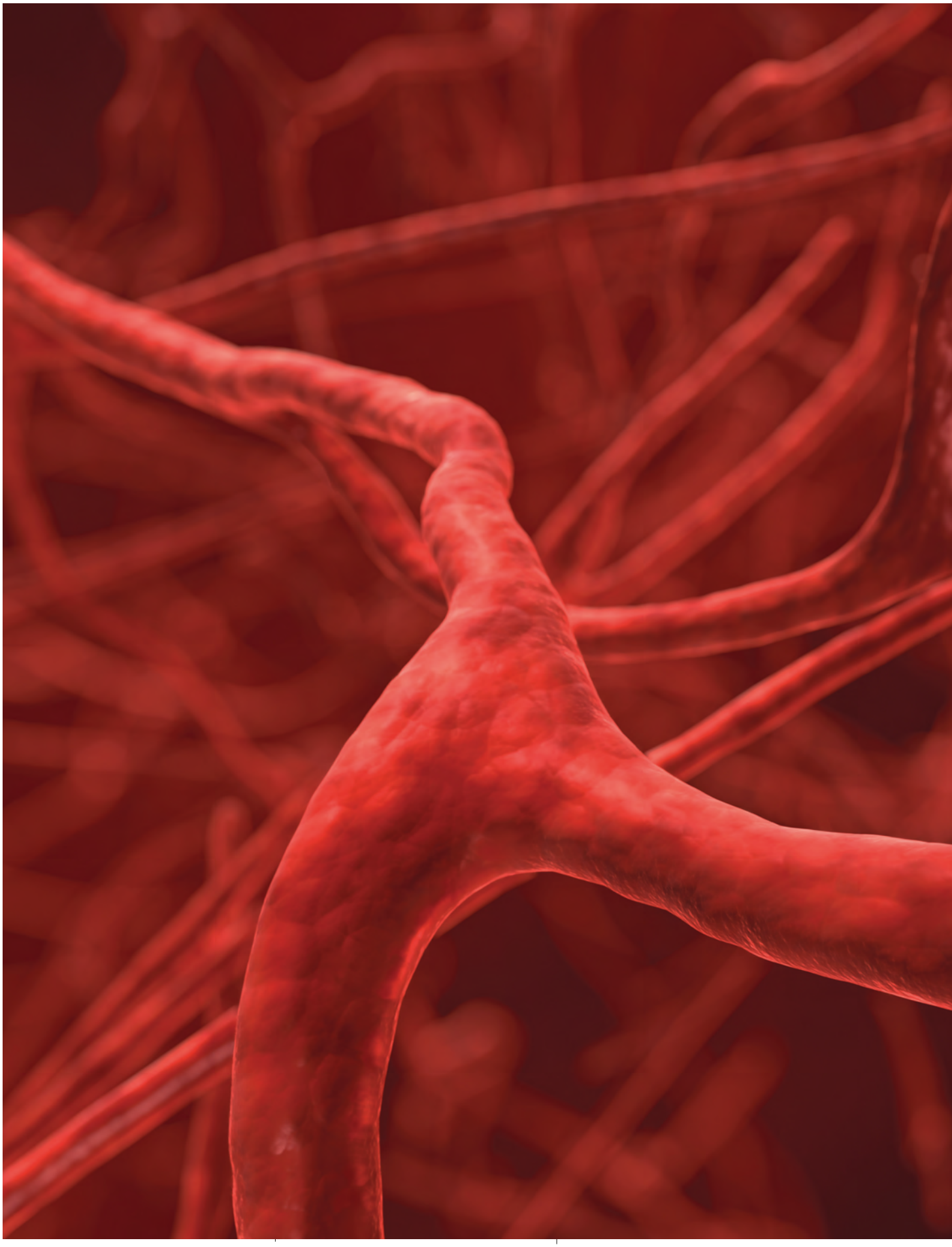
Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Neurologi i Sverige som **bläddерbar PDF**

Vårt populära nyhetsbrev innehåller alla nyheter som vi publicerat på **neurologiisverige.se** under veckan som gått. Som prenumerant får du också tidningen som en bläddерbar PDF fyra gånger om året.

Anmäl dig på **neurologiisverige.se/prenumerera** eller scanna **QR-koden**.

Neurologi i Sverige

Neurologi i Sverige, c/o Convendum, Gävlegatan 16 |Box 6019| SE-102 31 STOCKHOLM.
Nis@pharma-industry.se **www.neurologiisverige.se**





AAV-LIGHT

skräddarsyr blodkärlens funktion och aktiverar immunförsvaret mot hjärntumörer

I en studie som nyligen publicerades i Cancer Cell har Uppsalaforskare visat att genom att använda en adeno-associerad virusvektor (AAV) som specifikt binder till blodkärl i hjärnan, och där uttrycker proteinet LIGHT, kan man förlänga överlevnaden hos möss med hjärntumör trots att hjärntumören är resistent mot konventionell immunterapi i form av checkpointhämmare. Den förbättrade överlevnaden korrelerade med 1) en förändring av tumörens blodkärl till att efterlikna blodkärl i lymfkörtlar; 2) att immunologiskt aktiva antigenpresenterande nischer bildades kring de förändrade blodkärlen och 3) att tertiära lymfoida strukturer, innehållande stora mängder T-celler, bildades i tumörens utkanter.

Immunterapi av cancer har gjort enorma framsteg de senaste två decennierna men hjärntumörer är fortfarande inte del av denna framgångssaga. Det kanske största genombrottet kom när Jim Allison valde att rikta målsökande antikroppar mot patientens T-celler snarare än mot tumörcellerna. Dessa antikroppar binder till och blockerar hämmande molekyler på T-cellens yta som fungerar som immunologiska checkpoints som när de stimuleras kan släcka ner T-cellens aktivitet. I och med att T-cellernas checkpoints blockeras av antikropparna förlängs T-cellernas aktiva verkan och de kan fortsätta att döda tumörceller under en längre tid. För detta tilldelades Jim Allison Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2018 tillsammans med Tasuku Honjo. Det bör framhävas att checkpointhämmare har visat sig fungera väl i de fall där T-celler finns på plats i tumören, då tumören sägs vara immunologiskt het, medan effekten uteblir i kalla tumörer som saknar T-cellsinfiltration.

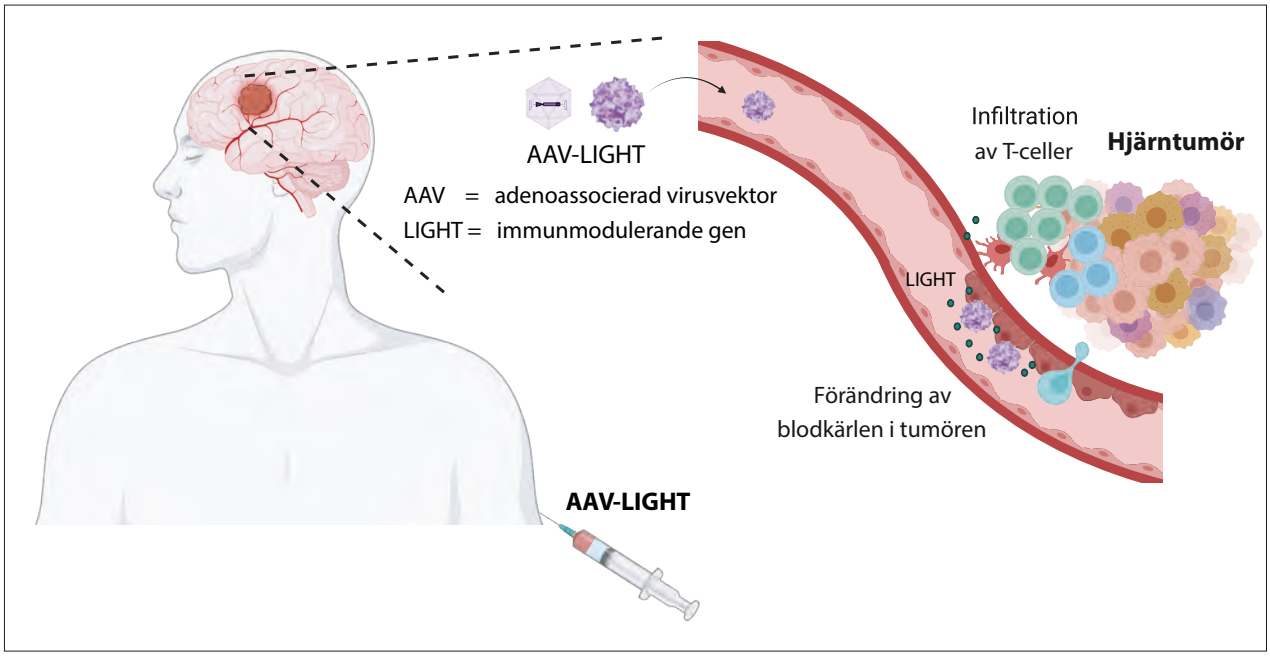
> *Det sattes stort hopp till så kallad anti-angiogen behandling, att strypa tumörers tillförsel av blod och svälta ut tumörerna.*

Cancerbehandling som siktar in sig mot tumörers blodkärl har också en lång och rik tradition. Det sattes stort hopp till så kallad anti-angiogen behandling, att strypa tumörers tillförsel av blod och svälta ut tumörerna. Det visade sig dock vara svårare än förväntat, och den terapeutiska effekten kan i stället bero på att man får en normalisering av tumörens abnorma blodkärl, vilket ökar tillgängligheten för cytostatika och andra cancerbehandlingar att nå fram till tumören.

KAN LEDA TILL PARADIGMSKIFTE

Det nya konceptet som beskrivs i Cancer Cell-publikationen syftar i stället till att förändra de endotelceller som bygger upp tumörens blodkärlsväggar till att efterlikna så kallade high endothelial venules (HEVs), det vill säga blodkärlsväggar som finns i lymfkörtlar och som är specialiserade på att attrahera immunceller, inklusive T-celler. Vi tror att detta kan leda till ett paradigmskifte. För att åstadkomma detta användes en AAV-vektor som förde med sig genen för LIGHT. När LIGHT uttrycks i tumörens endotelceller leder det till en autokrin signalering via lymfotoxin-betareceptorn (LTBR). Tumörens endotelceller som aktiverats av LIGHT ändrar både form och funktion och blir specialiserad på att rekrytera T-celler. Tumören kommer därmed att förändras från im-





Figur 1. Illustration av hur en framtida AAV-LIGHT-behandling skulle kunna se ut.

munologiskt kall till het. Vi kunde visa att systemisk AAV-LIGHT-behandling av möss med hjärntumörer ledde till en induktion av HEVs i tumörerna, vilket sannolikt bidrar till den förbättrade överlevnaden.

Förutom att det är viktigt att rekrytera T-celler till tumören har det de senaste två-tre åren visat sig vara viktigt att rekryterade T-celler kan hållas aktiverade i så kallade antigen-presenterande nischer inne i tumören.[1] I dessa nischer interagerar antigenpresenterande dendritiska celler (DCs) med antigen-specifika T-celler som besitter en stamcellsliknande förmåga. Dessa T-celler får därigenom de signaler de behöver för att dels kunna förnya sig själva som T-celler med stamcellspotential och dels differentiera och ge upphov till antigen-specifika mördar-T-celler. Cancer Cell-publikationen visar att behandling med AAV-LIGHT leder till bildandet av antigenpresenterande nischer med stamcellslika T-celler kring tumörens blodkärl, och att detta ökar andelen stamcellslika T-celler inne i tumören.

PLANERAR KLINISK PRÖVNING

Tertiära lymfoida strukturer är lymfkörtelliknande aggregat av immunceller som kan bildas i vävnader i samband med en kronisk inflammation. I flertalet typer av cancer har det visat sig att förekomsten av tertiära lymfoida strukturer korrelerar med bättre överlevnad och bättre svar i samband med immunterapi.[2] Därför har terapier som frambringar tertiära lymfoida strukturer i tumörer föreslagits som en ny form av immunterapeutisk behandling. Vi har tidigare visat att tertiära lymfoida strukturer kan bildas i området mellan en hjärntumör och hjärnhinnan i samband med att hjärntumörer utvecklas.[3]

Cancer Cell-publikationen påvisar att AAV-LIGHT leder till en ökning av förekomsten av tertiära lymfoida strukturer, och att den cellulära kompositionen i dessa strukturer skiftar från att framför allt innehålla B-celler till att innehålla T-celler. Dessa tertiära lymfoida strukturer kan fungera som alternativa lymfkörtlar och inducerar ett antitumoralt immunsvar med antigen-specifika T-celler som kan attackera tumören. Detta kan också vara en bidragande faktor till den förbättrade överlevnaden.

Vi ämnar nu vidareutveckla AAV-LIGHT-vektorn och anpassa den för behandling av hjärntumörer hos människa (Figur 1). På sikt hoppas vi kunna utvärdera AAV-LIGHT som en terapi i en klinisk prövning för patienter med hjärntumörformen glioblastom, vilket är en grupp cancerpatienter som idag helt saknar botande behandling.

För Cancer Cell-publikationen gäller Open Access och den är därmed tillgänglig att läsas av alla. Artikeln kan nås på följande länk:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610823001368

MOHANRAJ RAMACHANDRAN
ALESSANDRA VACCARO
TIARNE VAN DE WALLE
MAGNUS ESSAND
ANNA DIMBERG
Uppsala universitet, institutionen för immunologi, genetik och patologi
magnus.essand@igp.uu.se
anna.dimberg@igp.uu.se

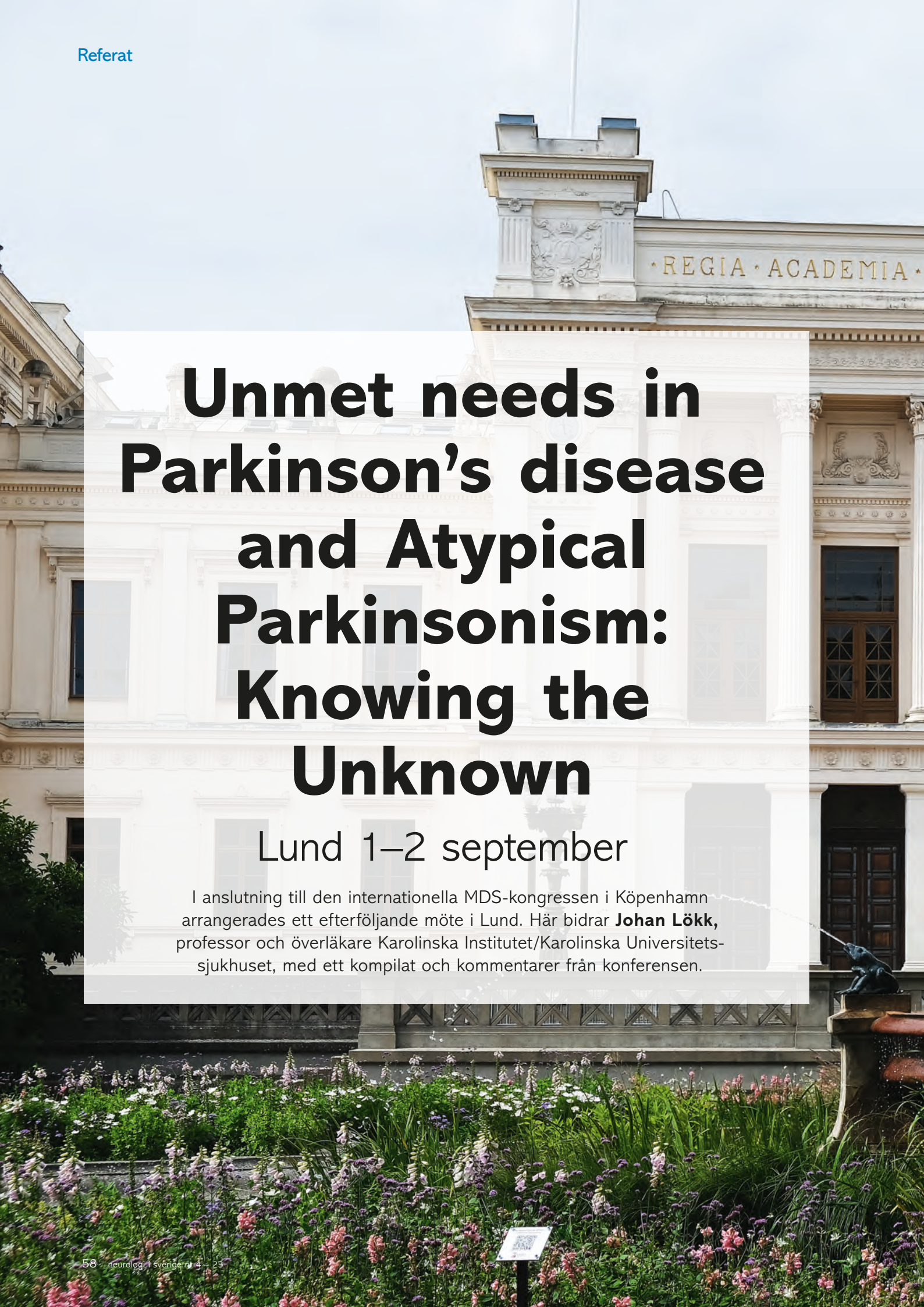
Denna artikel har tidigare publicerats i Onkologi i Sverige.

Referenser

1. Jansen, C. S. et al. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells. Nature 576, 465-470, doi:10.1038/s41586-019-1836-5 (2019).

2. Sautes-Fridman, C. et al. Tertiary Lymphoid Structures and B cells: Clinical impact and therapeutic modulation in cancer. Semin Immunol 48, 101406, doi:10.1016/j.smim.2020.101406 (2020).

3. van Hooren, L. et al. Agonistic CD40 therapy induces tertiary lymphoid structures but impairs responses to checkpoint blockade in glioma. Nat Commun 12, 4127, doi:10.1038/s41467-021-24347-7 (2021).



Unmet needs in Parkinson's disease and Atypical Parkinsonism: Knowing the Unknown

Lund 1–2 september

I anslutning till den internationella MDS-kongressen i Köpenhamn arrangerades ett efterföljande möte i Lund. Här bidrar **Johan Lökk,** professor och överläkare Karolinska Institutet/Karolinska Universitetssjukhuset, med ett kompilat och kommentarer från konferensen.


CAROLI

Efter den stora, internationella MDS-kongressen i Köpenhamn 27–31 augusti utgjorde detta efterföljande möte i Lund ett utmärkt och naturligt komplement. Stora auditoriet i Lunds universitet var en generös och spatiös lokal för mötet, som var en hybrid med såväl fysiska deltagare som deltagare på distans. Det orkestrerades vant och väl av **Per Odin** och **Ulrika Mundt-Petersen** som sekonderades av ett antal moderatorer.

Oskar Hansson, Lund, inledde föreläsningarna med en genomgång av biomarkörer både vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom och de framsteg man gjort, och ständigt gör, inom områdena med biomarkörer för tau, fosforylerat tau, amyloid och synuklein – de markörer som i många år varit föremål för såväl studier om bland annat patofysiologi, diagnostik och förlopp. Det kommer framöver inte alltid att behöva tas likvorprover för att detektera dessa, utan möjligheterna ökar att fånga dessa utanför CNS. Viss pågående forskning handlar om att fånga in tidiga stadier av sjukdomen genom att finna ”seeds” som man amplifierar – behandlar – på laboratoriet för att därmed statistiskt kan finna risker/sannolikhet att framöver drabbas av sjukdom. Oskar Hansson har funnit att förekomst av Lewy bodies, men inte alzheimerpatologi, är associerat med luktstörning. Men också att förekomsten av både Lewy body- och alzheimerpatologi medför en snabbare kognitiv försämring än förekomsten enbart av Lewy bodies eller alzheimerpatologi.

Per Borghammer, Danmark, menade i en följande föreläsning, att patologin vid Parkinsons sjukdom påverkar stora delar av hjärnan men också perifert i autonoma nervsystemet, som uttrycks i icke-motoriska symtom, illusoriskt beskrivet som det så kallade ”isberget” med den synliga, lilla delen med objektiva symtom såsom tremor och hypokinesi, medan den större delen av isberget är osynligt under ytan såsom många icke-motoriska symtom.

Lukt-test angavs sensitivt identifikativt för CNS-störning men ej specifikt för olfaktoriell störning. Det har visats, att klinisk luktstörning vid efterföljande postmortem undersökning av luktdrabbade patienter, ej visar någon specifik patologi i olfaktoriella bulben. Det tolkar man som att luktstörningen mer är ett tecken på en generell CNS-påverkan.

Obstipation vid Parkinsons sjukdom är ett omfattande problem/bekymmer, vars orsak kan bero dels på sjukdomens patologi, dels på faktumet att patienten rör sig mindre, dels på grund av känd medicinbiverkan. Det anges förekomma hos 30–70 procent av personer med Parkinsons sjukdom och definieras som färre än 3 avföringstillfällen/vecka.

Olivier Rascol, Frankrike, tog upp det komplexa och omfattande området smärta vid Parkinsons sjukdom. Detta område genomsyrade också hela konferensen med ett flertal aspekter från flera forskare. Parkinsonsmärta är en stor heterogenitet inom smärtområdet med olika patofysiologier och symtom där samma patient kan ha olika smärttyper. Han delade in, som flera efterkommande föreläsare, parkinsonsmärtan i nociceptiv, neuropatisk och nociplastisk och ansåg att Parkinsons sjukdom uppvisar en förändrad smärttröskel. Hans grupp har undersökt ett flertal läkemedel mot parkinsonsmärta där L-dopa uppvisat en viss effekt, men ej apomorfin eller duloxetin jämfört med placebo. Dock reserverade han sina resultat med att bristen på effekt kan bero på dos, duration, patient eller mätmetod. Detta motsades till viss del senare av **Anna Sauerbier**, Tyskland, som menade att såväl L-dopa, rotigotin-plåster, safinamid som COMT-hämmare uppvisat smärtlindrande effekt. Om patienten uppvisar smärtsamma dyskinesier kan amantadin ha effekt precis som att botox kan ha effekt vid dystoni. Handlar sensationen om neuropatisk smärta kan man använda anti-epileptika, duloxetin, NSAID och/eller oxykodon.

Det pratades också om olika mätmetoder för icke-motoriska symtom såsom ”PD NMS Questionnaire” med 30 item med ”yes/no”-alternativ man upplevt under den senaste månaden. Och mer specifik smärtskattning genom smärtskalor såsom ”King’s PD Pain Questionnaire” och den mer kvantitativa skalan för smärtfrekvens och svårighet ”King’s PD Pain Scale”, som dock mest används i studier.

Nestorn inom icke-motoriska symtom, **Ray Chaudhuri**, London, har ju beskrivit en annan taxonomi vid parkinsonsmärta:

- Muskuloskeletal
- Kronisk
- Fluktueringsrelaterad
- Nattlig
- Oro-facial vid tuggande
- Ödem/svullnad
- Radikulär

Så många som 92 procent av fluktuerande parkinsonpatienter upplever smärta och 20–40 procent upplever icke-motoriska symtom efter 8–10 år. Det verkar som att smärtperioder samverkar med icke-motoriska symtom i övrigt. Han exponerade också sin ”Dashboard Vitals of PD” – det vill säga en sorts check-lista med antal symtomområden som ska inventeras och som man inte får missa:

Vital 1: Motor symptoms
Vital 2: NMS
Vital 3: Visual, gut & oral health
Vital 4: Bone health & falls
Vital 5: Co-morbidities, co-medication, dopamine side effects

STIMULERING MED HEADSET

Under ett industrisymposium med NeuroStim pratade **Kristen Ade**, Danmark, om icke-invasiv hjärnstamsstimulering för icke-motoriska symtom – CVS (caloric vestibular stimulation). Det är en typ av huvudburet headset som patienter bär på sig och genom denna får en temporär stimulering, som modulerar ”firing” i vestibulära systemet. Den projicerar i sin tur mot hjärnstammen och kan därmed utöva effekt på icke-motoriska symtom. Och en sådan stimulering tycks inte uppvisa några sidoeffekter. Effekten tycks också kvarstå efter det att den direkta stimuleringen upphört, kanske på grund av någon form av plasticitet. Studier pågår med 218 stabila parkinsonpatienter under 12 veckor avseende bland annat smärta, kognition och vaskulära effekter.

När det handlade om att mäta icke-motoriska symtom menade **Alexander Storch**, Tyskland, att ”home diary” ger en suboptimal bild av motoriska symtom jämfört med direkt



> God, kontinuerlig dopaminerg stimulering bör vara den bästa förutsättningen för smärtlindring kompletterad med specifika terapier.

klinisk observation. Daglig ”off-time” tycks vara det problem som är lämpligast att fånga med ”home diary” medan ”on-time” med eller utan dyskinesier inte säkert kan dokumenteras med ”home diary”. Han angav att parkinsonsmärta är vanligt i alla stadier (40–92 procent) och tycks öka med progression av sjukdomen och förekomsten av komplikationer. Vid fluktuerande Parkinsons sjukdom tycks även smärtan fluktuera och vara mer frekvent i ”off”, framför allt vid ”early morning off”, utom vid visceral smärta som förekommer mer vid dyskinesier. God, kontinuerlig dopaminerg stimulering bör vara den bästa förutsättningen för smärtlindring kompletterad med specifika terapier. En utmaning är här den förekommande ”on”-smärtan.

Ett förödande icke-motoriskt symtom är den kognitiva påverkan och **Daniel Weintraub**, USA, angav ett flertal pågående och planerade studier inom området med olika farmakologiska ämnen:

- Blarcamesine (kalciumkanalpåverkan)
- GRF6021 (plasmaproteinfraktioner)
- Ceftriaxone (glutamatpåverkan)
- Ambroxol (glucocerebrosidas)
- TAK-071 (muskarinpåverkan)
- Sage (NMDA-modulator)
- CST-103 (beta-2-agonist)
- Neflamapimod (kinasmodulator)

Angelo Antonini, Italien, föreläste på distans och menade, att det finns ett antal icke-motoriska symtom som inte svarar på dopaminerg terapi. Här framstod kognition, hallucinationer, insomning, drömmar, ortostatism, dysfagi, illamående, lukt, svettning som ”non-responsive”. Många kognitivt påverkade parkinsonpatienter uppvisar också alzheimerpatologi och det finns sannolikt en länk mellan liknande patologier och L-doparesistens.

Goda effekter på icke-motoriska symtom vad gäller livskvalitet (quality of life) med djup hjärnstimulering (DBS) visade **Hadar Dafsari**, Tyskland. Dock upplevde 1/3 bättre effekt med bästa farmakologiska terapi och 50 procent upplever inte någon klinisk förbättring av livskvalitet med DBS. Givet dessa data synes det viktigt med en noggrann selektion av patienter inför eventuell DBS. Preoperativ L-dopa-test prognosticerar ej vilka patienter som får god effekt på livskvalitet. Däremot tycks vikten öka efter DBS hos parkinsonpatienter. Dessa patienter tenderar annars att gå ned i vikt enligt en nyligen publicerad studie av Almeida et al. i Parkinsonism & Related Disorders. Överlevnaden tycktes också öka vid högre postoperativ vikt.

Viktförändringar belystes av **Daniele Urso**, England, där viktförändringar startar redan under prodromalfasen med komplexa, oklara biologiska mekanismer, vilka kan ha en stor påverkan på såväl motoriska som icke-motoriska symtom. Det handlar om intrikata förändringar i orexin, leptin



och ghrelin som reglerar hunger och aptit, men också om minskad lukt/smak, depression och apati. Men också dysfunktion i ventrikeln med pyloruspåverkan och ibland gastropares. Större viktnedgång tycks finnas vid ”early” Parkinsons sjukdom.

Synförändringar tycks vara underdiagnostiserat vid Parkinsons sjukdom, vilket belystes av **Larisa Ungureanu**, Rumänien. Synfältsförändringar, nyctalopia, torra ögon, glaucom och visuella hallucinationer är inte ovanligt förekommande.

Håkan Widner, Lund, hade en genomgång av regenerativa terapier där det finns ett viktigt terapeutiskt fönster för både stamcellsterapier och tillväxtfaktorer. Experimentella djurförsök gör att man kan vara försiktigt positiv. Både ersättning av dopaminceller och sjukdomsmodifiering med tillväxtfaktorer tycks kunna ha effekt på icke-motoriska symtom.

Per Odin, Lund, relaterade till en stor engelsk studie på ett större antal parkinsonpatienter om vad man upplevde som de mest störande symtomen det senaste halvåret. Här framstod långsamhet, tremor och stelhet hos de med sjukdomsduration mindre än 6 år. De med längre duration upplevde fluktuationer, humör och dregling som mest besvärande. Terapi med Duodopa (LCIG) har sedan tidigare visat sig ha god effekt på såväl icke-motoriska symtom som livskvalitet i en artikel av bland annat Per Odin i tidskriften Movement Disorder. Humör och sömn tycks påverkas särskilt gynnsamt vid nattligt tillägg av COMT till LCIG.

Vid ett industrisymposium pratades om sialorre, som förekommer hos 27 procent av personer med Parkinsons sjukdom, där störningen ökar med tilltagande svårighet av sjukdomen. Saliven har ju funktioner som mjukgörande, enzymatisk och viss anti-infektiös och produceras från spottkörtlar submandibulärt, sublingualt och i parotis, där den sistnämnda kräver stimulering för sekretion. Konsekvenserna av sialorre handlar om sväljnings-/språksvårigheter, maceration, dehydrering och sociala problem. Terapin består av antikolinergika, där man måste beakta riskerna för kognitiv påverkan, blodtryck, tandstatus. Skarpare terapi utgörs av ultraljudsledd botox-injektion lokalt i körtlarna, som torde inledas då patienten är besvärad av sialorren.

Ray Chaudhuri, England, menade, som så många andra, att Parkinsons sjukdom inte är en ”single disease” utan en uppsättning av symtom associerade med icke-motoriska symtom och stelhet. Det finns ett antal kliniska subtyper som är viktiga att identifiera för att individualisera behandlingen. Det innebär bland annat försiktighet med antikolinergika vid den kolinerga subtypen, dopaminagonister vid den serotonerga subtypen och fokus på ”the gut” vid den noradrenerga subtypen.

Stort fokus vid dessa två konferensdagar, som handlade om icke-motoriska symtom, lades vid smärta vid Parkinsons sjukdom, dess förekomst, fenotyp, komplexitet, olika patofysiologier och terapier. Men också att som vårdgivare lyssna, lyfta fram problemen, låta patient och anhöriga berätta om sina upplevda problem där icke-motoriska symtom ofta framstår som större, besvärligare och okändare än de motoriska – ”to know the unknown” eller snarare ”to recognise the unrecognised”. Det rör sig många gånger om att lyssna, förklara, informera och i samråd med patienten föreslå behandling. Och inte alltid försöka hitta nålen i höstacken utan snarare hitta höstacken.



JOHAN LÖKK
Professor, överläkare
Karolinska Universitetssjukhuset/
Karolinska Institutet
johan.lokk@regionstockholm.se

DAGS FÖR FORTBILDNING?



Scanna för mer information

På **neurologiisverige.se** hittar du utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården.

Anmäl dig till vårt populära nyhetsbrev på **neurologiisverige.se/prenumerera** eller scanna **QR-koden** så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Neurologi I SVERIGE

Neurologi i Sverige, c/o Convendum, Gävlegatan 16 |Box 6019|
SE-102 31 STOCKHOLM
Nis@pharma-industry.se
www.neurologiisverige.se

AQUIPTA▼
(atogepant) tabletter

NYHET!

Första orala förebyggande CGRP-antagonisten för både episodisk och kronisk migrän[1]

AQUIPTA är avsett för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad.[2]





Scanna QR-koden för mer information om AQUIPTA eller besök **www.aquipta.se**

Rekommenderad dos:
60 mg, en gång om dagen[2]

A 60

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Referens: 1. www.fass.se 2. Aquipta (atogopant) SPC

AQUIPTA® (atogepant). Analgetika, kalcitoningenrelaterade peptid (CGRP)-antagonister **(ATC: N02CD07)**, tablet 10 mg, 60 mg (Rx, EF). Sväljes hela. **Indikation:** migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** vid samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller OATP-hämmare, vid kraftigt nedsat njurfunktion samt vid terminal njursjukdom är den rekommenderade dosen 10 mg en gång dagligen. Ska undvikas hos patienter med svår nedsat leverfunktion. **Fertilitet, graviditet och amning:** rekommenderas inte under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Okänt om atogepant passerar över i bröstmjölk. För ytterligare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 2023-08-11. AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna, +46 (0)8 684 44 600, info@abbvie.se. SE-AQP-230003, sep 2023

SE-AQP-230006, nov 2023

abbvie | AbbVie AB. Box 1523, SE-171 29 Solna
Tel: 08 684 44 600, www.abbvie.se

AQUIPTA
(atogepant) tabletter